

BIOLOGÍA DE LA MENTE

Ramón de la Fuente
Francisco Javier Alvarez-Leefmans



RAMÓN DE LA FUENTE
FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ-LEEFMANS

RAMÓN DE LA FUENTE (1921-2006) fue fundador y director del Instituto Mexicano de Psiquiatría, así como profesor titular de psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, donde también fue nombrado profesor emérito y doctor *honoris causa*. Dada su incansable labor en favor de la psiquiatría recibió numerosos reconocimientos y distinciones a nivel nacional e internacional, además fue miembro del Colegio Nacional desde 1972 y colaboró en diversas revistas nacionales y extranjeras. De su autoría, el FCE ha publicado *Nuevos caminos de la psiquiatría* (1990), *Psicología médica* (1992), *Patología mental y terapéutica* (1997) y *Salud mental en México* (1997).

FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ-LEEFMANS es profesor titular de neurofarmacología en la Facultad de Medicina Boonshoft de la Wright State University, Ohio, Estados Unidos. En México, se ha desempeñado como profesor titular de farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional y como jefe del Departamento de Neurobiología del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Ha sido también asesor de los Institutos Nacionales de Salud y de la National Science Foundation de los Estados Unidos. Entre otras distinciones ha sido reconocido con la Beca Guggenheim. Es autor de numerosas publicaciones, entre las que destacan *Chloride Channels and Carriers in Nerve Muscle and Glial Cells* (Plenum Press, Nueva York, 1990), *Las neuronas de don Santiago: Santiago Ramón y Cajal* (Conaculta y Pangea Editores, México, 1994), y *Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System: From Molecules to Diseases* (Academic Press-Elsevier, Londres, 2009).

BIBLIOTECA DE PSICOLOGÍA, PSIQUIATRÍA Y PSICOANÁLISIS
dirigida por Ramón de la Fuente

BIOLOGÍA DE LA MENTE

BIOLOGÍA DE LA MENTE



EL COLEGIO NACIONAL
FONDO DE CULTURA ECONÓMICA

Primera edición, 1998

Quinta reimpresión, 2014

Primera edición electrónica, 2015

D. R. © 2015, Fondo de Cultura Económica

Carretera Picacho-Ajusco, 227; 14738 México, D. F.

Empresa certificada ISO 9001:2008

Comentarios:

editorial@fondodeculturaeconomica.com

Tel. (55) 5227-4672



www.fondodeculturaeconomica.com

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, sea cual fuere el medio. Todos los contenidos que se incluyen tales como características tipográficas y de diagramación, textos, gráficos, logotipos, iconos, imágenes, etc., son propiedad exclusiva del Fondo de Cultura Económica y están protegidos por las leyes mexicanas e internacionales del copyright o derecho de autor.

ISBN 978-607-16-3086-5 (mobi)

Hecho en México - *Made in Mexico*

PRÓLOGO

Estamos viviendo una revolución científica inédita en el conocimiento del funcionamiento de la mente. Hoy estamos en condiciones de ofrecer explicaciones científicas de los mecanismos neurales responsables de llevar a cabo procesos mentales como la memoria, la atención, el aprendizaje, las emociones, el lenguaje, la cognición, la ideación y aun la conciencia. Por ello, hemos podido comenzar a explicar la naturaleza de las enfermedades mentales en términos neurocientíficos, permitiéndonos diseñar tratamientos adecuados para estos padecimientos que aquejan, de manera creciente, al hombre. Sabemos que el sistema nervioso representa el último término de la evolución de la materia viva, la máquina más compleja que nos ofrece la naturaleza y de cuyos componentes, así como de la forma peculiar en la que éstos se organizan e interactúan, emerge la mente. El deslinde tradicional entre lo mental y lo cerebral ya no es justificable. El cerebro humano, pináculo de la evolución biológica y última frontera del conocimiento, ha comenzado a ceder sus secretos y misterios a los investigadores en neurociencias.

El cerebro se ha convertido en objeto de estudio interdisciplinario y multidisciplinario de biofísicos, bioquímicos, biólogos moleculares, fisiólogos, expertos en computación e inteligencia artificial, psicólogos, neurólogos y psiquiatras. El objeto de este libro es ofrecer al lector no especializado una visión general de los temas de vanguardia en las neurociencias. Sin embargo, esperamos que su lectura también sea de utilidad para estudiantes y profesionistas en psicología, neurología y psiquiatría, así como para investigadores en las diversas áreas del conocimiento que hoy constituyen las neurociencias. Con ello, creemos también que llenamos un hueco muy obvio en la literatura científica hispana en el campo de las neurociencias. Escrito por más de una veintena de expertos, la idea de producir este libro surgió de dos ciclos de conferencias organizadas bajo los auspicios de El Colegio Nacional. Estas conferencias, que fueron dictadas por la mayoría de los autores que han contribuido a la realización del presente volumen, se llevaron a cabo en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, entre 1992 y 1993.

No hemos querido circunscribirnos a una labor meramente compiladora. Cada capítulo de la obra que hoy ofrecemos ha sido revisado, actualizado y editado respetando al máximo las ideas de cada autor, pero tratando de lograr una unidad coherente. Los puntos de vista vertidos por los autores en sus respectivos capítulos no necesariamente reflejan los de los editores.

Consideramos que esta pluralidad de ideas contribuirá al fascinante debate que se ha generado, particularmente en torno a varios aspectos filosóficos de los problemas que se abordan.

Deseamos agradecer el valioso apoyo prestado por el ingeniero José Rodolfo Fernández, el biólogo Andrés Nani y el señor Sergio Márquez Baltazar, para la elaboración del manuscrito final.

RAMÓN DE LA FUENTE

FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ-LEEFMANS

I. LAS BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA MENTE

Una visión de conjunto

RAMÓN DE LA FUENTE

EL DESEO irresistible que nace en el corazón del hombre por verse a sí mismo como algo aparte de la naturaleza ha estimulado desde Platón hasta nuestros días concepciones duales de la condición humana. En su tiempo, René Descartes (1596-1650) postuló que el hombre está constituido por dos esencias distintas (4): una extracorpórea, la mente pensante, consciente y eterna; y otra corpórea, el soma, sujeto a las leyes de la naturaleza. Para explicar la acción recíproca de una sobre la otra, sugirió que ambas convergen en un punto del cerebro, la glándula pineal.

Sabemos que a Descartes le impresionaron dos sucesos que ocurrieron en su tiempo: el juicio de Galileo (1564-1642) y la publicación por Harvey (1578-1657) de su obra *De Motus Cordi*. ¿Cómo conciliar las creencias religiosas y los hechos científicos emergentes? Su solución fue dividir al hombre en dos dominios: uno, el de Harvey y Galileo, y otro, el de la Iglesia. El punto de vista cartesiano ha mantenido su vigencia en la filosofía occidental por más de tres siglos.



FIGURA I.1. René Descartes (1596-1650) y frontispicio de su obra *El Hombre*.

A Descartes le faltó la información con que cuenta el hombre de ciencia moderno. No sabía que la maquinaria del cerebro está construida y mantenida conjuntamente por genes y experiencias, ni tampoco sabía que es el resultado de millones de años de evolución, de la que es responsable el proceso de selección natural.

Sin embargo, personalidades tan distinguidas como Sir Charles

Sherrington (1857-1952), premio Nobel de medicina en 1932, considerado como el fundador de la neurofisiología moderna, y uno de sus discípulos más distinguidos, Wilder Penfield (1891-1976), el gran neurocirujano, expresaron su adhesión a un punto de vista dualista (15, 20). “El que nuestro ser pueda consistir en dos elementos fundamentales —escribió el primero— no es menos improbable que lo sea solamente por uno.”

Hasta tiempos recientes se pensó que las funciones mentales no eran accesibles al examen científico en la misma forma en que lo son otras funciones corporales, o bien que pertenecían estrictamente al dominio de la filosofía o al de la psicología. En las dos últimas décadas, las neurociencias han hecho avances espectaculares en el conocimiento de la relación entre la organización del cerebro y los procesos mentales y, como consecuencia, atributos tales como el pensamiento, la memoria, la atención y la conciencia son estudiados hoy en día en el laboratorio.

No es nuestra intención ahondar en torno a este eterno problema, ya que la neurobiología nunca responderá a preguntas que no puedan formularse en términos neurobiológicos. Sin embargo, conviene deslindar desde un principio dos clases de conceptos: los espiritualistas y teológicos, como el del cuerpo finito y el alma inmortal, que son cuestiones del ámbito de la fe y por lo tanto no pueden ser abordadas por la ciencia; y conceptos científicos, como el conjunto de funciones del cerebro que llamamos *mente*, algo que es parte y no aparte de la naturaleza.

La tarea de abordar los mecanismos íntimos que subyacen a la actividad cerebral no es sencilla. La corteza cerebral humana, el logro más reciente de la evolución, es muy compleja, sumamente compleja. Emerson Pugh (17) ha dicho, “si el cerebro humano fuera tan simple que lo pudiéramos comprender, seríamos tan simples que no lo podríamos comprender”. Si bien nuestra comprensión es aún elemental y fragmentaria, lo que sabemos es convincente.

¿Es importante abordar el conocimiento de la mente en términos neurales? Yo diría que no sólo es importante, sino esencial, no sólo para comprender al hombre y guiarlo hacia un futuro mejor, sino para asegurar su supervivencia. De hecho, uno de los grandes retos de la ciencia es desentrañar la naturaleza de ese componente destructivo que la humanidad lleva sobre sí como una enfermedad heredada e incurable. La historia está llena de agresiones contra nuestra propia especie y contra otras especies. Es posible que esta tendencia sea una parte inescapable de nuestra naturaleza animal, que cuando se combina con la inteligencia causa daños que no tienen límite.

Paso a paso las neurociencias nos conducen, a partir del estudio de las

neuronas y de las redes que éstas forman constituyendo el cerebro, a un nuevo conocimiento de lo que es mental, entendiéndose por ello la capacidad de producir y comprender el lenguaje, pensar, recordar y planear. Las neurociencias también nos están llevando hacia un nuevo conocimiento de enfermedades que únicamente afectan al hombre, como la esquizofrenia y la enfermedad bipolar. Es posible que el misterio que cubre a la *mente* se desvanezca conforme sepamos más acerca de cómo trabaja el cerebro. Los psiquiatras tenemos un profundo interés por abordar el estudio de las funciones superiores del cerebro, desde el punto de mira que ofrecen las distintas ramas de la neurociencia, porque hoy en día nuestra gran expectativa es precisamente mejorar las afecciones de la mente, actuando con base en lo que se conozca de su sustrato neural.

No obstante que la psicología es parte del estudio científico de la vida como totalidad, tradicionalmente se ha desarrollado, hasta tiempos recientes, como una disciplina autónoma que se contiene a sí misma y que responde a sus propias leyes. Sus instrumentos han sido principalmente la comunicación verbal, la introspección, la observación y la medición de la conducta. Por su parte, los neurobiólogos estudian las funciones mentales en sus formas más simples, abordándolas en el cerebro animal y en el humano con los métodos de la experimentación biológica. Hoy ya no es posible sostener que el estudio de las funciones mentales superiores pertenezca a la filosofía y que éstas no sean accesibles al examen científico. De hecho, se ha avanzado considerablemente en el estudio de los procesos fisiológicos subyacentes a funciones mentales como la atención, la percepción, la memoria y el aprendizaje (caps. X y XI). Más difícil ha sido abordar la advertencia subjetiva del mundo y de nosotros mismos, es decir, la conciencia (caps. III y XV).

Al final del siglo XIX, la psicología se ocupó del estudio de la conciencia. Wundt (1832-1920) (22), Titchener (1867-1927) (21) y otros fundaron los primeros laboratorios de psicología, partiendo del supuesto de que la mente es capaz de observar su propio trabajo interno, y usaron el método de la introspección, mediante el cual, observadores adiestrados intentaron analizar sus propias percepciones, sus memorias y sus pensamientos, reduciéndolos a sensaciones, imágenes y sentimientos elementales. Las observaciones realizadas en el laboratorio y en la clínica mostraron que la vida mental no se limita a la experiencia consciente. Helmholtz (1821-1894) (8), antes que Freud (1856-1939), concluyó que la percepción consciente de una persona es el producto de inferencias no conscientes basadas en el conocimiento del mundo y la memoria de experiencias pasadas.

Esta corriente en el examen científico de la vida mental consciente y no consciente fue interrumpida por el enfoque conductista de Watson (1878-1958) (13) y sus seguidores, quienes sostuvieron que la conciencia no existe, que es un epifenómeno y que en todo caso es irrelevante para la conducta. Sin embargo, a partir de 1950 la psicología abandonó este punto de vista conductista radical y tomó de nuevo la posición de la psicología cognitiva. Ésta se da en varias formas, pero todas ellas comparten el interés central en describir las estructuras y los procesos mentales que vinculan a los estímulos ambientales con las respuestas de los organismos y que son subyacentes a la experiencia, al pensamiento y a la acción. Recientemente los psicólogos cognitivistas han definido más finamente sus conceptos, se han unido con colegas del campo de la neurobiología, de la ciencia de la computación y de la lingüística y aspiran a formar, a través de un esfuerzo interdisciplinario, una ciencia cognitiva. Uno de los productos más saludables de esta corriente ha sido el renacimiento del interés por la conciencia. Conviene destacar que investigaciones recientes en psicología cognitiva han puesto también de manifiesto que hay estructuras y procesos mentales no conscientes que intervienen en la experiencia consciente del individuo, en sus pensamientos y en sus acciones.

A manera de introducción esbozaremos algunos de los temas que serán abordados en detalle en los capítulos que siguen. Comencemos por la formación y el desarrollo del cerebro humano, temas de los que tratan los capítulos III y V. Para algunos puede ser desalentador saber que compartimos 98.4% de nuestra dotación genética con el chimpancé y que las moléculas y las células que operan en su cerebro y en el nuestro son las mismas. Una de las diferencias principales radica en que las conexiones interneuronales en el cerebro humano son mucho más numerosas y complicadas que en el chimpancé. Cien trillones de interconexiones en serie y en paralelo proveen la base física de la velocidad y la sutileza de operación del cerebro, haciendo posible sus funciones. Al nacer contamos con casi todas las neuronas que habremos de tener en la vida, y el aumento en el tamaño de la masa cerebral, hasta alcanzar la del adulto, no se debe al incremento en el número de células, sino al de sus ramificaciones y conexiones.

Un proceso observado en los mamíferos es que desde antes del nacimiento el cerebro cuenta con un número excedente de neuronas, lo cual permite la eliminación selectiva de las que son innecesarias. También sabemos que la maduración de las neuronas en el tubo neural del embrión requiere estímulos tróficos, un proceso que persiste después del nacimiento. El universo de conexiones sinápticas que toman forma en el cerebro refleja la suma de

influencias epigenéticas, nutritivas y ambientales, que durante el desarrollo convergen de manera irrepetible sobre la dotación genética de cada cerebro.

Sabemos que los genes no determinan el lugar exacto de terminación de las ramificaciones más finas de las células nerviosas, ni la cantidad exacta de receptores a hormonas y neurotransmisores, ni su sitio en la superficie de la célula, todo lo cual depende de factores que no están bajo control estrictamente genético. Esto explica que no haya dos cerebros iguales, ni siquiera en el caso de individuos genéticamente idénticos.

Un hecho de singular importancia es la evidencia de que los mecanismos implicados en el cambio estructural del sistema nervioso, que acompañan al aprendizaje, son similares a los que han sido identificados en el desarrollo embrionario del cerebro hacia su forma única. Es decir, que un mismo proceso puede ser usado nuevamente para permitir al cerebro maduro continuar su crecimiento.

Otro hecho significativo es la unidad presente en la diversidad de todos los sistemas nerviosos animales a través de cientos de millones de años de evolución. Por ejemplo, la estructura de las proteínas que constituyen los canales iónicos y las bombas metabólicas neuronales se conserva con ligeros cambios en todos los seres animados.

La plasticidad, propiedad fundamental de los sistemas neuronales, se expresa en la formación de circuitos nuevos como sustrato de las experiencias o como reparación del daño causado por lesiones. Hoy sabemos más acerca de los factores tróficos que regulan el crecimiento de las neuronas y les confieren a sus redes capacidad plástica. Rita Levi-Montalcini, trabajando en la Universidad de Washington en San Luis, Estados Unidos, en colaboración con Viktor Hamburger, identificó el hoy famoso factor de crecimiento neural que se une a receptores específicos en la superficie de las neuronas y dirige el crecimiento de las fibras nerviosas hacia sus células blanco, asegurando la sobrevivencia de aquellos axones que establecen las conexiones correctas con sus respectivas células blanco (12). El fenómeno ha sido comprobado tanto en el sistema nervioso vegetativo como en el sistema nervioso central. Este fenómeno esencial en la plasticidad se sitúa en la frontera de las neurociencias. Actualmente se conocen muchos otros factores de crecimiento que desempeñan un papel fundamental en la morfogénesis del sistema nervioso, como se verá en el capítulo v.

Tanto interés como el que ha despertado el proceso de desarrollo del cerebro ha también despertado su declinación, como resultado del envejecimiento. Conforme se llega a la senectud, ciertas células en el cerebro

se dañan en forma progresiva y mueren. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la erosión de la mente no es un acompañante automático de la longevidad, sino el resultado de enfermedades específicas que aceleran marcadamente el proceso del envejecimiento o se le superponen. Por ello es interesante que en el proceso de envejecer se hayan identificado cambios que pueden representar intentos de neuronas sobrevivientes por compensar la pérdida o la atrofia de otras neuronas y de sus proyecciones respectivas. Por ejemplo, en algunas regiones del hipocampo y la corteza se ha observado el crecimiento de dendritas aun después de los 70 años. Estos hallazgos sugieren que aun en edades avanzadas el cerebro es capaz de cierta remodelación dinámica de sus conexiones neuronales. Si bien el significado funcional de estas dendritas que aparecen en la senectud no ha sido determinado, lo que sí está razonablemente establecido es que el mantenimiento o el incremento de la actividad mental en la senectud pueden proteger contra la declinación cognitiva. Otro avance importante es el creciente conocimiento que estamos adquiriendo sobre las bases fisiológicas de la atención, el proceso mediante el cual el cerebro selecciona, entre los múltiples estímulos externos e internos a que se haya sujeto, aquellos que en un momento dado habrán de lograr preeminencia para ser procesados e ingresar a la advertencia consciente. Los conglomerados de neuronas que se activan cuando se atiende producen potenciales eléctricos que pueden registrarse a través del cráneo intacto. La medición y análisis de estos potenciales es una forma de estudiar, en un nivel elemental, lo que sucede en el cerebro cuando el sujeto presta atención a algún estímulo del mundo exterior.



FIGURA I.2. Viktor Hamburger y Rita Levi-Montalcini en 1978.

Engranados en la arquitectura y en la química de su cerebro, los organismos contienen los “programas” neurales para ejecutar conductas

innatas desarrolladas a través de millones de años, así como el potencial para modificar sus respuestas en virtud de sus experiencias. En efecto, las experiencias modifican el sistema nervioso de tal manera que los organismos actúan en formas diferentes. Esta capacidad de cambio o plasticidad subyace a los fenómenos de la memoria y el aprendizaje. Donald Hebb (7) postuló en 1949 que el sitio crítico donde ocurren estos cambios es la sinapsis. Ya desde 1976, Eric Kandel (10) demostró en sus experimentos con un pequeño molusco marino (*Aplysia californica*) que la experiencia modifica la eficacia de la transmisión sináptica. Este fenómeno se ha comprobado también en los vertebrados.

Por muchos años el aprendizaje y la memoria han sido problemas centrales de la psicología, pero desde la década de los ochenta han tomado un papel relevante como objeto de estudio de la neurobiología. El aprendizaje es el proceso mediante el cual adquirimos nuevos conocimientos, y la memoria, aquel por el que retenemos esos conocimientos a través del tiempo. Aprender y memorizar son procesos centrales para nuestro sentido de individualidad y, más que eso, han hecho posible transmitir de generación en generación la mayor parte de lo que sabemos acerca del mundo y sus civilizaciones.



FIGURA I.3. Eric Kandel impartiendo la Cátedra Ramón y Cajal en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, en 1983.

Actualmente algunos aspectos de los mecanismos neurales que subyacen a varios tipos de aprendizaje pueden estudiarse a nivel celular y molecular. El esclarecimiento de estos mecanismos es clave para llegar a comprender el desarrollo del carácter y la génesis de muchos problemas psicológicos y emocionales que son resultado de la experiencia.

Conviene no perder de vista que la memoria no es la repetición exacta de una imagen, sino la puesta en juego de un proceso de categorización. Una

memoria dada depende del contexto presente y de la experiencia pasada de un organismo y cada recuerdo es una recategorización.

La mayoría de los biólogos modernos están de acuerdo con Thomas Huxley (1825-1895) en cuanto a que la conciencia no pudo haber hecho su aparición en la naturaleza de una manera súbita (2). “La continuidad está establecida y no se puede suponer que cualquier fenómeno natural complejo inicie su existencia sin ser producto de modificaciones de fenómenos más simples. No hay argumentos para pensar que la conciencia apareció por primera vez en el hombre.” Desafortunadamente, lo que sabemos acerca de la evolución del sistema nervioso poco nos dice acerca de la evolución de la conciencia.

A principios del siglo xx el interés por la conciencia sufrió una gran declinación en virtud de que tanto el psicoanálisis como el conductismo enfocaron su atención hacia otras direcciones; Freud hacia el inconsciente, y los psicólogos del comportamiento hacia la conducta observable, a la que tomaron como el único objeto legítimo de estudio.

Han pasado ya algunas décadas desde 1913 en que Watson (13) proclamó su manifiesto: “Ha llegado el tiempo en que la psicología debe descartar toda referencia a la conciencia y no necesita engañarse a sí misma haciendo de los estados mentales objeto de la observación; la introspección no puede formar parte de su método”. En 1902, William James (1842-1910) publicó un ensayo titulado “¿Existe la conciencia?” y llegó a la sorprendente conclusión de que no existe, es decir, no existe como propiedad específica o atributo de un órgano en particular.

Hoy las cosas han cambiado y la conciencia vuelve a ocupar el lugar central que tuvo en el pasado, posiblemente porque es un concepto que no podemos excluir si hemos de dar adecuada cuenta de la vida y la condición de los humanos. Lo que ha cambiado es el método para aproximarse a ella.

Uno de los caminos transitados hacia el conocimiento de la neurobiología de la conciencia ha sido el estudio de la estructura, la función y el desarrollo de las áreas visuales de la corteza cerebral (6, 23). Lo que se sabe hace insostenible la división entre el proceso de ver y el de entender lo que se ve. Tampoco es posible hablar de conocimiento visual sin referirse al complejo aparato neural que el cerebro ha desarrollado para adquirirlo. Existen por lo menos 20 áreas distintas y discretas del cerebro encargadas de procesar la información visual. Hay áreas especializadas en procesar color, otras movimiento, contraste, etc. ¿Cómo es que la activación de estas áreas discretas y sus componentes nos dan una visión unificada sin dejar huella de

la división de labor que ocurre en el cerebro? ¿Cómo es que la información que entra al cerebro a través de ambos ojos se integra para darnos imágenes unificadas? Parte de la respuesta a estas preguntas se generó en el laboratorio de David Hubel y Torsten Wiesel (9, 11) en la Escuela de Medicina de Harvard. Estos investigadores encontraron que el sistema visual de monos y gatos recién nacidos es muy similar al de los adultos. Su sistema visual se organiza funcionalmente a sí mismo en la etapa prenatal, antes de que el animal haya visto algo. Cuando el animal recién nacido ve al mundo lo hace ya con las redes neurales específicas construidas en su cerebro. Sin embargo, si a los animales, gatos o monos, se les priva de la vista en un periodo crítico (hasta seis semanas de edad en el gato y seis meses en el mono) se producen cambios estructurales notables en su corteza visual. Es decir, existe un periodo crítico del desarrollo en el que tanto las conexiones neurales como la experiencia deben interactuar para asegurar el desarrollo apropiado del sistema. El conocimiento a través de la vía visual no puede adquirirse, o se adquiere distorsionado, si no existe una organización neuronal apropiada. No hay experiencia visual si no se ve, y no se puede ver si no hay conciencia. Las percepciones: visuales, auditivas, gustativas, odoríficas y táctiles comienzan con fenómenos físicos definidos como la transducción sensorial de los estímulos, que resulta en la generación de impulsos nerviosos que siguen vías que, a cada paso, reclutan nuevas formas de información hasta llegar al campo de la experiencia subjetiva. Es en este terreno donde se pretende dar solución a la pregunta ¿qué ocurre en el cerebro que explique la experiencia subjetiva de quien percibe? La respuesta sigue envuelta en el misterio. Por ejemplo, conocemos en detalle las vías y relevos por donde fluye la información visual de manera secuencial y paralela, pero no sabemos cómo se integra la información sensorial para producir la percepción. Sabemos qué y dónde, pero no cómo.

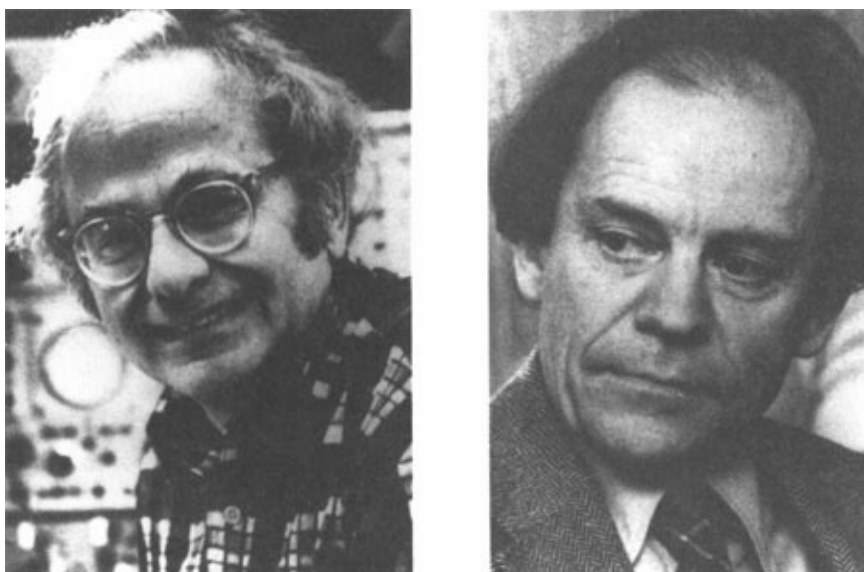


FIGURA I.4. *David H. Hubel y Torsten N. Wiesel.*

Otro logro importante de las neurociencias, de gran trascendencia para la psiquiatría, lo constituyen los notables avances en la genética molecular, como se verá en el capítulo IX.

Sabemos que algunas enfermedades psiquiátricas pueden ser causadas por un solo gen aberrante y que otras, como la esquizofrenia y la enfermedad maniaca, tienen raíces poligénicas. Los estudios de gemelos idénticos no dejan dudas en cuanto a la importancia del factor genético en la susceptibilidad a la esquizofrenia y también que los genes implicados pueden expresarse o no en distintas condiciones ambientales. Así, los estudios de familias y de gemelos en adopción no sólo muestran que los factores genéticos son un riesgo importante para la expresión de la esquizofrenia, sino también que hay factores ambientales que actúan tempranamente, algunos de ellos durante la vida embrionaria.

Como en otras áreas de la ciencia, el avance en el conocimiento del sustrato neural de las funciones mentales está estrechamente ligado al avance de la tecnología. Cuando Hans Berger (1873-1941), psiquiatra alemán, diseñó el primer aparato para el registro de potenciales eléctricos del cerebro intacto (1), abrió el camino que en los años subsecuentes ha permitido el registro de la actividad eléctrica espontánea y provocada de las distintas regiones del cerebro. Su utilidad en la clínica es conocida, pero más que eso, el electroencefalograma ha sido un poderoso instrumento para la investigación de la operación de la mente durante la vigilia y el sueño.

Otro avance técnico de la mayor importancia ha sido el registro de las minúsculas señales eléctricas generadas a través de la membrana plasmática de una sola célula nerviosa, que resultan del flujo de iones a través de canales

específicos. Refinamientos de esta técnica inventada por los fisiólogos alemanes Erwin Neher y Bert Sakmann (14), acreedores del Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1991, hicieron posible el análisis funcional de canales iónicos individuales, que responden a cambios en el campo eléctrico existente a través de la membrana plasmática o que son activados por la acción de un neurotransmisor. Se trata de poros de naturaleza proteínica que al ser activados permiten el paso selectivo de iones a través de la membrana.

Uno de los avances tecnológicos de mayor resonancia para la psiquiatría ha sido el registro en imágenes de diferencias significativas en el metabolismo energético y en el flujo sanguíneo en distintas regiones del cerebro. El método de la tomografía por emisión de positrones (18) ha permitido identificar deficiencias cerebrales funcionales en diversas condiciones patológicas: tal es el caso de la hipofuncionalidad de los lóbulos frontales en enfermos esquizofrénicos y, más recientemente, la asimetría y el desequilibrio funcional de las regiones temporales en enfermos que sufren estados de pánico.

De los nuevos métodos de imágenes, tomografía por emisión de positrones, tomografía computada, resonancia magnética, magnetoencefalografía, etc., puede decirse que están haciendo por la psicopatología humana lo que el telescopio hizo por la astronomía y el microscopio por la biología. Estos métodos se tratan en detalle en los capítulos II y XIX.

Con las técnicas actualmente en uso, la comprensión de los mecanismos de acción de los agentes psicoterapéuticos que modifican el funcionamiento del cerebro en varias direcciones es más precisa, lo cual facilita el diseño de nuevos fármacos más efectivos y selectivos.

Otro de los grandes avances recientes ha sido el estudio de la inteligencia artificial, tema del que trata el capítulo XVIII. Los modelos de mecanismos cognitivos complejos basados en circuitos organizados en serie procesan lentamente la información y no son efectivos para simular los procesos reales del pensamiento. El cerebro no opera exclusivamente procesando información en serie, sino principalmente en paralelo, y por ello los modelos más recientes incluyen organizaciones en paralelo capaces de operaciones más complicadas y refinadas.

Hay modelos que reproducen con éxito algunas de las funciones propias del cerebro. De hecho pueden, como el cerebro, resolver cualquier problema que se plantee mediante una fórmula lógica. Además de facultades de computación, el cerebro tiene otras propiedades que son únicas y dependen de su naturaleza biológica. Searle (19) apunta que si bien las computadoras más

avanzadas y complejas poseen sintaxis, no insertan ningún significado en símbolos, es decir, no tienen semántica.

Penrose (16) en su polémico libro de 1989 atacó vigorosamente a quienes proponen que los modelos cibernéticos pueden replicar todos los atributos humanos, incluyendo la conciencia. A su juicio las analogías entre el cerebro como órgano de la inteligencia y la inteligencia artificial están siendo exageradas. Un computador ha derrotado a algunos de los mejores jugadores de ajedrez, pero es incapaz de resolver una situación que un jugador novato hubiera podido manejar. Lo que ocurre es que las computadoras no pueden comprender. Desde otro punto de vista, lo que nos diferencia, a nosotros y a los mamíferos superiores del mundo inanimado y del mundo de los circuitos de silicón, no es sólo la autoconciencia sino el afecto.

En síntesis, de esta revisión panorámica a ojo de psiquiatra clínico, de todo lo anterior podemos decir que en las últimas décadas, merced a una fusión gradual de dos campos del conocimiento originalmente separados —la neurobiología, la ciencia del cerebro, y la psicología cognitiva, ciencia de la mente—, surge un nuevo marco intelectual para examinar las funciones mentales. Este nuevo esquema se nutre principalmente de la capacidad de estudiar los sustratos biológicos de estas funciones, si bien hasta ahora sólo en sus componentes elementales.

Algunos piensan que los avances en el conocimiento que conduce a la *naturalización* del hombre ponen en tela de juicio la validez de nuestros sentimientos íntimos de libertad y autodeterminación y les resulta cuesta arriba reconocer que nuestro yo y nuestra mente dependen de una intrincada red neuronal y ésta a su vez de un segmento de ADN. ¿En qué grado nuestro esfuerzo determina la clase de persona que queremos ser? Conforme develamos los misterios de nuestra corteza cerebral advertimos de manera más clara que es precisamente el conocimiento de nuestra naturaleza lo que nos permitirá tener una mayor medida del dominio de nuestras mejores potencialidades humanas.

Sería ingenuo suponer que los avances en el conocimiento de la biología celular y molecular del sistema nervioso, y la mayor precisión de las formulaciones de la psicología cognitiva, permiten ya conectar a la biología y a la psicología con los mecanismos establecidos del desarrollo y la evolución en formas consistentes, pero no cabe duda que se avanza en esa dirección.

Un hecho establecido es que nuestros genes, que se expresan en cada una de nuestras células nerviosas, nos determinan, pero es también un hecho establecido que la experiencia y la educación en el curso de la vida nos

individualizan mediante la afinación del patrón de conexiones neurales subyacentes a la función del cerebro. Al momento del nacimiento no estamos dotados de una máquina terminal, sino adaptados para el desarrollo en direcciones individuales; cada persona es única (5).

Preguntarse si una forma de conducta desviada es psicológica o biológica, es decir, un estado de la mente que resulta de la crianza y de las interacciones sociales o asunto de genes y de química cerebral, no tiene mucho sentido. Por ejemplo, cuando se dice que la orientación sexual de una persona tiene un sustrato biológico se está sugiriendo que hay otros aspectos de la vida mental que no lo tienen, lo cual no se sustenta en hechos científicos establecidos. En el campo de la psiquiatría, la distinción tradicional entre trastornos orgánicos y funcionales se está haciendo borrosa. Hoy sabemos que muchos enfermos considerados anteriormente “funcionales” sufren daños orgánicos, y se tienen pruebas de la presencia en ellos de anomalías cerebrales específicas y de alteraciones a nivel molecular.

En el pasado se pensó que los determinantes biológicos y los determinantes psicosociales de la conducta actuaban a niveles diferentes del cerebro. Lo que ha planteado Eric Kandel (10) es que puesto que acciones tales como la estimulación y la privación de estímulos externos alteran las conexiones neuronales, todos los procesos mentales son biológicos y su alteración es orgánica. Lo que hay que definir es en qué grado un proceso biológico está determinado por factores genéticos y de desarrollo y en qué grado lo está por condiciones psicológicas y sociales.

No obstante los avances tecnológicos son los que nos permiten contender con algunos de los trastornos mentales y conductuales más frecuentes, no pensamos que la materia psiquiátrica pueda reducirse al conocimiento del cerebro, ni es de creerse que las anomalías moleculares permitirán explicar los desórdenes mentales en su totalidad. En la iniciación, curso y consecuencias de las enfermedades mentales, lo que se requiere es reconsiderar, a la luz de los nuevos conocimientos, la participación patogénica real de los diversos factores que intervienen en los cuadros clínicos, que contribuyen a su prevalencia, les dan contenidos y significados, y entorpecen o facilitan la recuperación de los enfermos. Hay hechos científicos que no pueden ser soslayados. Las neurociencias están demoliendo paulatinamente los obstáculos que separan al hombre del conocimiento de sí mismo y de su lugar en la naturaleza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berger, H. (1929). "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen I". *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 87: 527-570.
2. Bibby, C. (1972). *Scientist extraordinary: the life and scientific work of Thomas Henry Huxley (1825-1895)*. St. Martin. Nueva York.
3. Burkhardt, F. Bowers, F. y Skrukpskelis, I. K. (eds.) (1987). *Essays, comments and reviews: William James*. Harvard University Press. Cambridge.
4. Descartes, R. (1662). *Traité de l'homme*. París.
5. Edelman, G. M. (1987). *Neural Darwinism. The theory of Neural Group Selection*. Basic Books. Nueva York.
6. Gregory, R. L. (1990). *Eye and brain: The psychology of seeing*. Princeton University Press. Princeton.
7. Hebb, D. O. (1949). "The first stage of perception: Growth of the assembly". En: *The organization of behavior*. Wiley. Nueva York, pp. 60-78.
8. Helmholtz, H. von (1988). "Concerning the perceptions in general". En: L. T. Benjamin Jr. (ed.). *A History of Psychology: Original Sources and Contemporary Research*. McGraw-Hill Book Company. Nueva York, pp. 97-100.
9. Hubel, D. H. y Wiesel, T. N. (1963). "Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens". *J. Neurophysiol.* 26: 994-1002.
10. Kandel, E. R. (1976). *The Cellular Basis of Behavior*, W. H. Freeman & Co. San Francisco.
11. Levay, S., Wiesel, T. y Hubel, D. (1980). "The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys". *J. Comp. Neurol.* 191: 1-51.
12. Levi-Montalcini, R. (1976). "The nerve-growth factor". *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 15: 237-250.
13. Morgan, J. B. y Watson, J. B. (1987) [1917]. "Emotional reactions and psychological experimentation". *Am. J. Psychol.* 100: 510-537.
14. Neher, E. y Sakmann, B. (1992). "The Patch Clamp Technique". *Scientific American* 266: 44-51.
15. Penfield, W. (1975). *The Mistery of the Mind: A Critical Study of Consciousness and the Human Brain*. Princeton University Press. Princeton.
16. Penrose, R. (1989). *The Emperor's New Mind: Concerning Computers, Minds, and the Laws of Physics*. Oxford University Press. Oxford.

17. Pugh, E., citado en: Von Scheele, C., y Nordgren, L. (1986). "The mind-body problem in medicine". *Lancet* 1 (8475): 258-261.
18. Roland, P. E. (1993). *Brain Activation*. Wiley-Liss. Nueva York.
19. Searle, J. (1982). "The myth of computer". *New York Review of Books* 29: 3-8, 56-57.
20. Sherrington, C. S. (1933). *The Brain and its Mechanism*. Cambridge University Press. Cambridge.
21. Titchener, E. B. (1988). "The method and scope of psychology". En: L. T. Benjamin Jr. (ed.). *A History of Psychology: Original Sources and Contemporary Research*. McGraw-Hill Book Company. Nueva York, pp. 212-218.
22. Wundt, W. (1988). "Psychical elements and compounds". En: L. T. Benjamin Jr. (ed.). *A History of Psychology: Original Sources and Contemporary Research*. McGraw-Hill Book Company. Nueva York, pp. 183-188.
23. Zeki, S. (1993). *A Vision of the Brain*. Blackwell Scientific Publications. Oxford.

II. LA LOCALIZACIÓN DE LAS FUNCIONES MENTALES EN EL CEREBRO

RAMÓN DE LA FUENTE

AUN CUANDO el hombre siempre se ha cuestionado acerca de la naturaleza de su mente, no fue sino en el siglo XVII cuando inspeccionó su cerebro con la expectativa de develar el misterio. En los siglos XVIII y XIX, un camino seguido fue localizar las funciones mentales en el cerebro. El tránsito de la especulación filosófica acerca de las funciones mentales hacia el enfoque anatómico y fisiológico riguroso tiene interés histórico.



FIGURA II.1. *Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), el gran neurobiólogo español que sentó las bases de la teoría neuronal.*



FIGURA II.2. Camillo Golgi (1834-1926), creador del método que lleva su nombre utilizado magistralmente por su contemporáneo Santiago Ramón y Cajal.

Conviene recordar que no siempre se pensó que el cerebro fuese el *locus* de la mente. En el antiguo Egipto, para unos el espíritu y las funciones mentales radicaban en el corazón y para otros, en el hígado. Hipócrates (470-370 a.C.), en el siglo IV a.C. en Grecia, pensó que el cerebro era el asiento de la conciencia y dedujo que varias formas de locura son el resultado de enfermedades del cerebro. Pensó también que el cerebro era una glándula y que, atraído por ella, el aire, con sus propiedades vitales, llegaba al interior del cuerpo y entraba en la sangre. Más tarde, el pensamiento medieval localizó las funciones mentales en las cavidades cerebrales.

Un fuerte impulso se dio a la búsqueda del enigma hace casi 100 años, cuando Santiago Ramón y Cajal [(1852-1934) (fig. II.1)], valiéndose del método para teñir neuronas con sales de plata, que había sido descubierto por Camillo Golgi [(1834-1926) (fig. II.2)], llegó a la conclusión de que el cerebro está constituido por unidades discretas y no, como se pensaba, por una red continua (25). En su *Histología del sistema nervioso*, Cajal escribió: “Un número inmenso de unidades individuales, completamente independientes, en contacto unas con otras, forman el sistema nervioso”. Casi simultáneamente, el neurofisiólogo Charles Sherrington [(1857-1952) (fig. II.3)] exploró las funciones de las células nerviosas como unidades independientes y como parte de un sistema inmensamente complejo, resumiendo sus hallazgos en *The Integrative Action of the Nervous System* (29).



FIGURA II.3. *Charles Sherrington (1857-1952), neurofisiólogo inglés, premio Nobel de medicina por sus investigaciones sobre las propiedades funcionales del sistema nervioso.*

Otro paso esencial, más antiguo, fue la comprensión científica de la actividad eléctrica en el sistema nervioso. El origen de este conocimiento se remonta al siglo XVI, cuando Luigi Galvani (1737-1798) de Bolonia (fig. II.4) notó que ancas de rana colgadas en un gancho de cobre de un balcón de hierro se contraían ocasionalmente como si estuviesen animadas. Con base en esta observación y en experimentos subsecuentes, llegó a la conclusión de que “los espíritus animales” que se suponía animaban al sistema nervioso eran de naturaleza eléctrica.

Hoy sabemos que la transmisión de impulsos de una neurona a otra es mucho más compleja de lo que se sospechó inicialmente, y que además de iones muchas sustancias químicas y diferentes tipos y subtipos de receptores operan en combinaciones e interacciones de transmisores, receptores y segundos mensajeros, y que la transmisión está sujeta a una notable variedad de influencias que la regulan y le permiten mayor especificidad y precisión (véanse caps. IV, VI y VII).

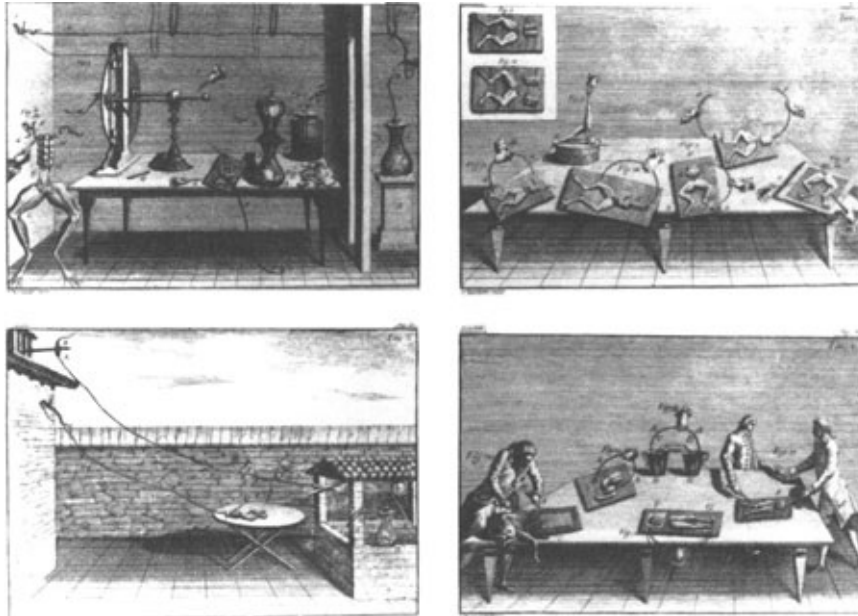


FIGURA II.4. Grabados que ilustran los célebres experimentos desarrollados por Luigi Galvani (1737-1798).

A través de los años, dos puntos de vista acerca de cómo trabaja el cerebro han encauzado su estudio. Desde una perspectiva se ha buscado hacer deslindes e identificar distintas zonas del cerebro con sus funciones específicas (10, 11, 30). Desde otra, sin desechar del todo la especialización funcional de distintas regiones del cerebro, el acento se ha puesto en las propiedades de este órgano como una totalidad. Este punto de vista ha encontrado apoyo en la sorprendente capacidad del cerebro de reestructurar sus funciones cuando es afectado por condiciones patológicas que lo destruyen parcialmente (18).

En 1748, Julien Offray de La Mettrie (1709-1751) publicó anónimamente un panfleto intitulado *L'Homme Machine*, que escandalizó a Europa (fig. II.5 y II.6). El gobierno holandés, el más tolerante de Europa, decretó su destrucción y ordenó la aprehensión de quien lo había escrito. El autor huyó a Berlín y vivió en el exilio por el resto de su vida. Su crimen fue argumentar que el pensamiento es producto del organismo y en particular del cerebro. Es importante mencionar que De La Mettrie, adelantándose a su tiempo, consideró al cerebro no como un receptor pasivo y un ejecutor mecánico, sino como un órgano creativo y dinámico capaz de actuar sobre el resto del cuerpo por medio de los nervios. Muchos de sus contemporáneos se resistieron a aceptar que las funciones mentales tuviesen su asiento en el cerebro, porque este hecho situaba al hombre en el mundo natural, sujetándolo a las mismas leyes que rigen a los astros y a los planetas.



FIGURA II.5. Julien Offray de La Mettrie (1709-1751), autor de *L'Homme Machine* que le valió su expulsión de Francia.

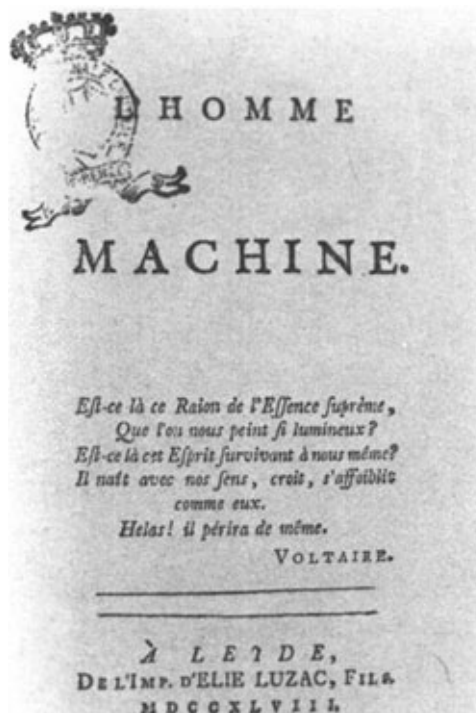


FIGURA II.6. Frontispicio de la célebre obra de De La Mettrie, *L'Homme Machine*.

El siguiente paso hacia la “naturalización” del hombre lo dieron Franz Joseph Gall (1758-1828) y su discípulo Johann Kaspar Spurzheim (1776-1832), quien acuñó el término *frenología*. En 1778 Gall (fig. II.7) comunicó su intento de construir “una nueva disciplina basada en la imagen fiel y natural del cerebro”; postuló que todas las cualidades morales e intelectuales son innatas y que su ejercicio y sus manifestaciones dependen de la morfología del cerebro.

Gall se apoyaba en el hecho real de que los huesos del cráneo están moldeados por la corteza cerebral subyacente. Lo que ya no es real es que

mediante el examen de la morfología del cráneo sea posible identificar en una persona la fuerza relativa de sus distintas facultades y rasgos del carácter. Gall pretendió localizar las funciones cerebrales por el tacto y la inspección, sin ayuda de la introspección. El estudiante de Estrasburgo y de Viena suscitó el interés de sus contemporáneos occidentales porque sus tesis eran audaces y comprometedoras, ya que su sobrevaloración de lo innato sobre lo adquirido restaba peso al libre albedrío y a la responsabilidad individual. Sin embargo, Gall advertía que si bien las disposiciones y actitudes de una persona están inscritas en su cerebro desde el nacimiento, el que alguien tuviera propensión a robar no le convertía en un ladrón, ya que entre las tendencias virtuales y la ejecución del acto intervendrían las restricciones de la razón, la cultura y la moralidad.



FIGURA II.7. *Franz Joseph Gall (1758-1828), anatomista alemán fundador de la frenología.*

Lo notable es que Gall y los frenólogos dieron vida a un movimiento pseudocientífico de amplia resonancia cultural (fig. II.8). En Inglaterra y más aún en los Estados Unidos, la frenología encontró condiciones propicias para su desarrollo y se convirtió en una suerte de fe modeladora de costumbres y conductas. La luz de Gall brilló hasta 1860. No estaba tan desacertado cuando atribuyó a los lóbulos frontales el papel principal en las facultades intelectuales. Proponía que una persona era tanto más inteligente cuanto mayor era el desarrollo de su frente. Por cierto, esta creencia persiste en nuestros días.

Conocer frenológicamente a un individuo significó tomar en cuenta sus actitudes, disposiciones e idiosincrasias individuales y, en su caso, poder actuar en forma correctiva. La frenología implicaba una teoría completa del hombre y de sus facultades mentales comprendidas como poderes innatos, si

bien susceptibles de ser desarrollados.

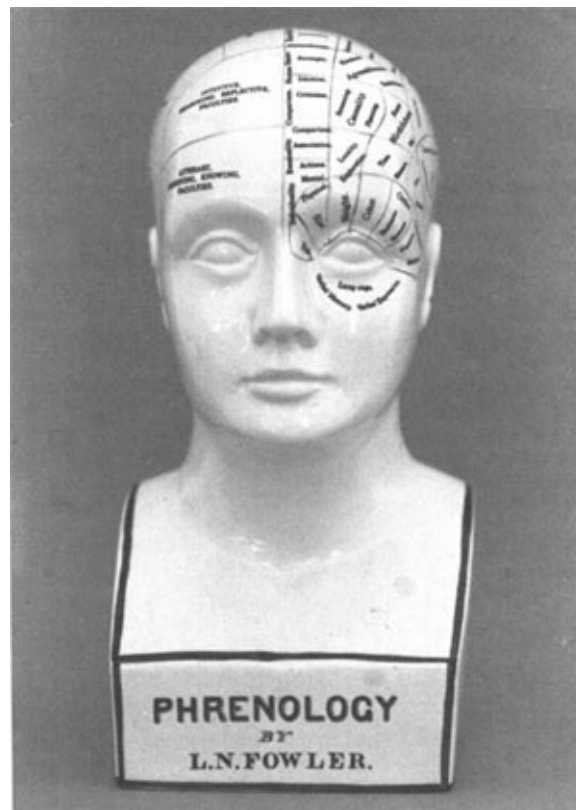


FIGURA II.8. Zonas del cráneo que, según los frenólogos, representaban las diferentes funciones mentales.

Un punto de vista opuesto surgió hacia finales del siglo XIX (6) a partir del trabajo de Marie Jean Pierre Flourens (1794-1867). A Flourens (fig. II.9) no le satisfacían las implicaciones del sistema frenológico. Tenía la convicción de la unidad indivisible y de la libertad moral del espíritu que los frenólogos parecían negar. Destruyendo sistemáticamente parte del cerebro de varios animales de laboratorio, principalmente palomas, observó que todas las funciones parecían hacerse progresivamente más débiles conforme se removía una cantidad mayor de sustancia cerebral independientemente del sitio de la misma. Concluyó que todas las partes de la corteza cerebral participan en la totalidad de las funciones (9). A Flourens se le criticó por sus cortes indiscriminados del cerebro sin tomar en cuenta variaciones estructurales, y por extrapolar las observaciones que realizó en palomas a otras especies. Sin embargo, su influencia en la fisiología ortodoxa fue profunda, en parte porque había poca evidencia en contra de sus observaciones y en parte porque su concepción unitaria del cerebro y de la mente era más atractiva para muchos de sus colegas.



FIGURA II.9. *Marie Jean Pierre Flourens (1794-1867), fisiólogo francés, pionero en el estudio de lesiones experimentales en diversas zonas del cerebro.*

Flourens no se quedó solo. Su manera de mirar el cerebro encontró, más adelante, cierta confirmación con el trabajo de Karl Lashley (1890-1958), quien en 1929 llegó a la conclusión de que la memoria no estaba localizada en un área específica del cerebro. Observó que en ratas a las que sistemáticamente se lesiona el cerebro, la pérdida de memoria dependía más de la extensión de la lesión que del sitio de la misma (14, 31). Hoy sabemos que no se trata de que la memoria esté dispersa en el tejido cerebral, sino que varias regiones cerebrales son asiento de o intervienen en la formación y almacenamiento de las memorias. Un argumento que siempre se ha esgrimido en contra de la localización cerebral restringida de la memoria es el grado de recuperación que muestran los pacientes que han sufrido una lesión cerebral.



FIGURA II.10. *Pierre Paul Broca (1824-1880), cirujano y antropólogo francés que descubrió la región cerebral que lleva su nombre. Las lesiones en el área de Broca producen afasia motora.*

Transcurría el año de 1861 cuando Paul Broca [(1824-1880) (fig. II.10)] presentó ante la Sociedad Antropológica de París el caso de un enfermo, Monsieur Leveigne, cuya autopsia había practicado en días anteriores. El paciente, que había ingresado 21 años antes al asilo de Bicêtre, conservaba sus facultades intelectuales intactas pero había perdido el lenguaje y sólo podía pronunciar una simple palabra: *Tan*. El examen de su cerebro (fig. II.11) reveló una lesión en la parte media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo. Esto significaba dos cosas. Una, que el cerebro es asimétrico y es extraño que la naturaleza cree dos estructuras aparentemente idénticas que funcionen en forma diferente. Otra, que el lenguaje tenía una localización precisa en la tercera circunvolución frontal ascendente del hemisferio izquierdo (3).

En Alemania, el neuropsiquiatra Carl Wernicke (1848-1905) dio un paso más en la localización del lenguaje y su pérdida por lesiones cerebrales (fig. II.12). En su clásica monografía, publicada en 1874, cuando apenas tenía 26 años, Wernicke contrastó la pérdida del lenguaje estudiada por Broca, es decir la afasia expresiva motora, con otro tipo de trastorno que no había sido reconocido hasta entonces como afasia, caracterizado por la pérdida de la capacidad de comprender el lenguaje. Wernicke correlacionó este trastorno con una lesión específica del lóbulo temporal (32) (véase cap. XII).

A la descripción por Wernicke de la afasia sensorial siguieron otras localizaciones. Se describió la agnosia, pérdida de la capacidad de reconocer objetos comunes, y la apraxia, pérdida de la capacidad de llevar a cabo ciertas acciones motoras voluntarias (26).

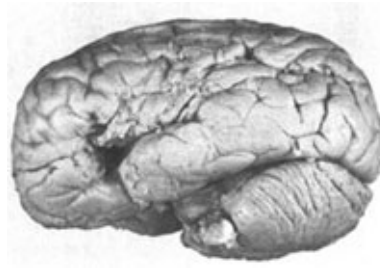


FIGURA II.11. Lesión del área de Broca en el cerebro.



FIGURA II.12. Carl Wernicke (1848-1905), neurólogo y psiquiatra alemán. Su monografía clásica que le dio fama: Síndrome afásico.

Hace cerca de 150 años, Phineas Gage, un obrero perforador oriundo de Nueva Inglaterra, que trabajaba en la construcción de una vía ferroviaria en Vermont, sufrió un accidente. Una barra de hierro, impulsada por una explosión, le penetró en la cabeza por la órbita izquierda (fig. II.13). El caso tuvo particular importancia porque constituyó una buena oportunidad para el análisis de la localización de funciones mentales elevadas en el lóbulo frontal (16). El doctor John Harlow, quien estudió el caso en 1868 y siguió su evolución, describe al señor Gage antes del accidente como poseedor de una mente “balanceada”, industrial, energético y perseverante en sus tareas. Otros testimonios de quienes le conocieron antes del accidente lo describieron como un joven correcto, cumplido y eficiente.

En la explosión, la barra de hierro que había sido proyectada hacia su cabeza le lesionó el polo frontal izquierdo del cerebro, produciéndole una pérdida importante de sustancia cerebral. El doctor Harlow escribe que cuando el señor Gage se recuperó retuvo sus facultades intelectuales pero se apreciaron algunos cambios notables en su personalidad y en su conducta. “Perdió el equilibrio entre sus facultades intelectuales y sus propensiones animales.” Se tornó procax, desconsiderado, impulsivo e intolerante,

caprichoso e incumplido. El cambio fue tan radical que sus amigos y conocidos decían que “no era el mismo”. Ya no fue capaz de conservar un trabajo estable, se trasladaba de un lugar a otro exhibiéndose con su barra ante diversas sociedades médicas hasta su muerte, ocurrida unos años más tarde en San Francisco, a causa de crisis epilépticas. Harlow recuperó el cráneo y la barra de hierro y la Sociedad Médica de Massachusetts los depositó en su museo médico. El trabajo de Harlow apareció publicado en la revista de la Sociedad Médica de Massachusetts, de poca circulación, pero el *Crowbar Case* ocupa un lugar importante dentro de la historia del asiento cerebral de las funciones mentales.



FIGURA II.13. Dibujo que muestra la perforación del cráneo producida por la barra de hierro que cambió la personalidad de Phineas Gage.

El siguiente paso en la historia de la localización de las funciones mentales en el cerebro se dio a mitad del siglo xx. Wilder Penfield (1891-1976), neurocirujano de Montreal, Canadá, discípulo de Charles Sherrington, aprovechando que el cerebro es insensible al dolor hizo mapas de las representaciones corticales de funciones sensoriales y motrices humanas, estimulando eléctricamente el cerebro expuesto de pacientes epilépticos conscientes preparados para la cirugía. Explorando así a centenares de enfermos, construyó los famosos homúnculos motriz y sensorial. Dado que la función más importante tiene una representación mayor, el pulgar y los dedos son grotescamente grandes en el homúnculo motriz y los labios y la lengua en el homúnculo sensorial (20) (fig. II.14).

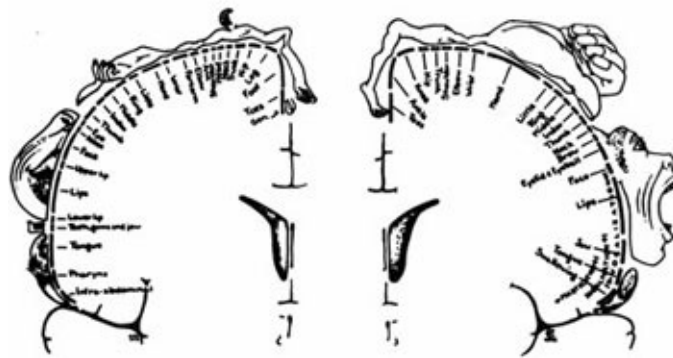


FIGURA II.14. Wilder Graves Penfield (1891-1976), neurocirujano canadiense famoso por sus estudios de estimulación de núcleos cerebrales en humanos en el curso de operaciones encaminadas al tratamiento de la epilepsia. En la parte inferior se muestran los homúnculos sensorial (izquierda) y el motriz (derecha).

Aunque las investigaciones sobre la actividad eléctrica en cerebros animales se iniciaron al final del siglo XIX, fue Hans Berger (1873-1941), director de la Clínica Psiquiátrica de Jena, el primero en registrar el electroencefalograma (fig. II.15). Berger estaba convencido de que la energía psicológica era similar a la energía térmica o eléctrica y que era posible medirla como se miden el calor y la electricidad. Sus estudios sobre la actividad eléctrica del cerebro en correlación con los estados psicológicos le condujeron a desarrollar técnicas de registro refinadas. En 1924 registró el primer electroencefalograma humano y lo publicó en 1929 (2). En 1934 se reconoció ampliamente la importancia de su trabajo. Entonces fue posible estudiar por medio del electroencefalograma el ciclo sueño-vigilia y los diferentes estadios del sueño, incluyendo el periodo del sueño caracterizado

por ensueños, relacionados con una actividad eléctrica particular en el cerebro y movimientos rápidos de los ojos (7, 8) (véase cap. XIII).

Cuando Charles Darwin (1809-1882) escribió sus primeros pensamientos sobre la evolución de las especies en su libro de notas a su regreso del viaje del *Beagle*, delineó algunas de las implicaciones que la evolución tiene para nuestra comprensión de la psicología humana. En el párrafo final de su libro que vio la luz en 1871 (6), Darwin había declarado que el animal humano lleva “el sello imborrable de su origen. Nuestras malas pasiones proceden de aquellos de quienes descendemos” y agregó: “llevamos aún la bestia violenta en nuestro interior”.



FIGURA II.15. *Hans Berger (1873-1941), psiquiatra alemán que descubrió el electroencefalograma en humanos.*

Darwin fue el primero en señalar que la expresión facial característica de las distintas emociones, como el dolor, la pena y el gozo, se extiende hacia peldaños inferiores en la escala zoológica y tiene un significado evolutivo importante porque comunica inmediatamente a otros individuos si una situación particular es fuente potencial de peligro o de placer. Con expresiones faciales se exterioriza un estado psíquico, dolor o gozo, miedo o sorpresa, que se acompaña de alteraciones del sistema nervioso autónomo; cambios en la respiración, frecuencia cardíaca, presión arterial, etc. Es interesante que la imitación de la expresión facial de una emoción particular como pena o gozo pueda inducir cambios periféricos similares a los que son propios de las emociones verdaderas.

En 1884 William James [(1842-1910) (fig. II.16)] escribió un artículo titulado “¿Qué es la emoción?” (12), en el que sostuvo que no hay en el cerebro un sitio donde se localice la emoción, que ésta se explica por la información de retorno de los órganos implicados en los estados fisiológicos que experimentamos como emociones: amor, cólera, miedo, etc.

Específicamente James sostuvo que los signos característicos de las emociones, tales como las expresiones faciales, no son el resultado de un proceso mental que les precede sino que la percepción de estos signos en su totalidad constituye la experiencia de la emoción. En otras palabras, para James, sufrimos la pena porque lloramos, no lloramos porque sufrimos la pena. Un año después, el danés Carl George Lange (1834-1900) sostuvo un punto de vista similar (13), de ahí que a esta posición se la conozca como la teoría de James-Lange de las emociones, concepto que dominó hasta la década de los veinte.

En 1919, Walter B. Cannon (1871-1945) escribió su obra fundamental *Cambios corporales en el dolor, el hambre, el miedo y la cólera* (4). Con base en sus experimentos, Cannon demostró que un animal al que quirúrgica o accidentalmente se le han separado sus vísceras del sistema nervioso central es capaz de experimentar emociones. Esto obligó nuevamente a orientar la investigación hacia la localización cerebral de las emociones. Cannon demostró también que la respuesta visceral en las emociones es difusa e inespecífica.

El paso siguiente fue dado, como veremos, por James Papez, en los años treinta. Conviene aquí recordar que Paul Broca ya había hecho notar que las estructuras neurales que rodean al tallo cerebral y otras que ocupan la parte inferior de los lóbulos frontales constituyen una formación característica que se encuentra en una variedad de mamíferos. A esta formación Broca le llamó *el gran lóbulo límbico*. Mediante estudios comparativos llegó a la conclusión de que el llamado lóbulo límbico opera en un “nivel animalístico”, en tanto que la corteza cerebral “está al servicio de la inteligencia”. En un trabajo aparecido en 1879, Broca se refirió a ambos en términos de un *cerebro brutal* y un *cerebro intelectual*. A Broca le llamaron la atención las conexiones del bulbo olfatorio con la parte anterior del lóbulo límbico, por lo que especuló que el lóbulo límbico en su totalidad tenía funciones olfatorias (28).

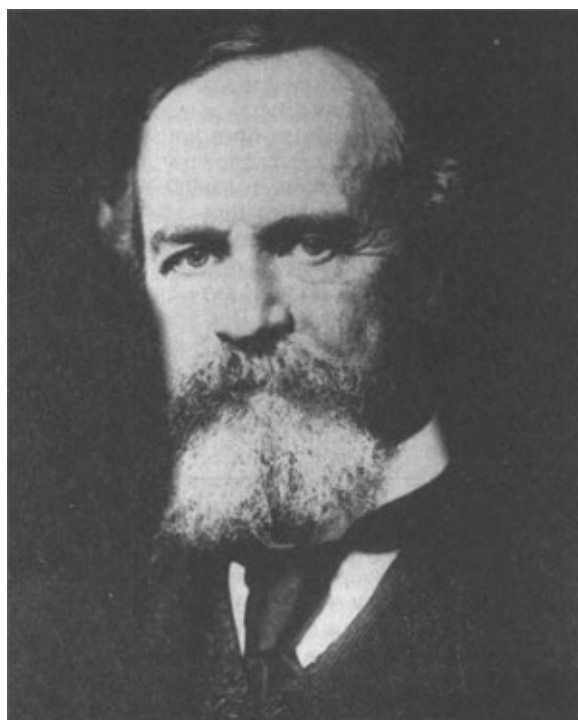


FIGURA II.16. William James (1842-1910), psicólogo norteamericano conocido por su obra *Principios de psicología*.

Así las cosas, en 1937 James W. Papez publicó un famoso trabajo titulado “A proposed mechanism of emotion” (19). En él propuso que el *lóbulo límbico* es la única parte de los hemisferios profusamente conectada con el hipotálamo y que “el proceso emotivo central de origen cortical puede concebirse como construido en el hipocampo y transferido a los cuerpos mamilares y de ahí a través de los núcleos anteriores del tálamo a la corteza del cíngulo, que puede ser considerado como la región receptiva para la experiencia de la emoción”. El concepto de sistema límbico se consolidó principalmente con los estudios clínicos de la epilepsia psicomotora o epilepsia del lóbulo temporal, también llamada epilepsia de crisis parciales complejas. Precisamente fue en 1948, 11 años después de la publicación del trabajo de Papez, cuando F. A. Gibbs y sus colaboradores publicaron su trabajo *Psychomotor Epilepsy*.

Paul McLean (17) (fig. II.17), quien visitó a Papez en Ithaca, Nueva York, propuso la denominación de *cerebro visceral* para el sistema límbico o rinencéfalo, como también se le conocía. “Sugerí —dice McLean— que en tanto nuestras funciones intelectuales son mediadas por la parte nueva y más altamente desarrollada del cerebro, nuestra conducta afectiva continúa dominada por un sistema relativamente crudo y primitivo. Esta situación —dijo— provee una pista para comprender la diferencia entre lo que sentimos y lo que sabemos”(18).

El *sistema límbico*, así llamado en la literatura desde 1952, consiste en varias estructuras que están conectadas fisiológica y anatómicamente. Estas estructuras se encuentran en la parte inferior de los lóbulos frontales, la parte inferior del diencefalo y los lóbulos temporales, e incluyen la formación hipocámpica, la corteza olfativa, el hipotálamo, la amígdala y los núcleos septales.

No hay duda de que el sistema límbico y sus conexiones constituyen un circuito funcional anatómicamente integrado (fig. II.18). Las observaciones clínicas y la experimentación en animales indican que las estructuras límbicas tienen funciones importantes relacionadas con la expresión y el sentimiento subjetivo de las emociones, que distan de las relativas a la olfacción.

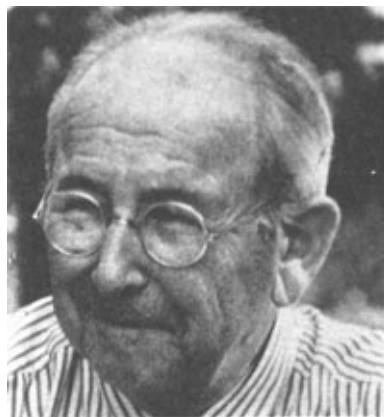


FIGURA II.17. Paul McLean, neurofisiólogo norteamericano creador del concepto del cerebro triuno.

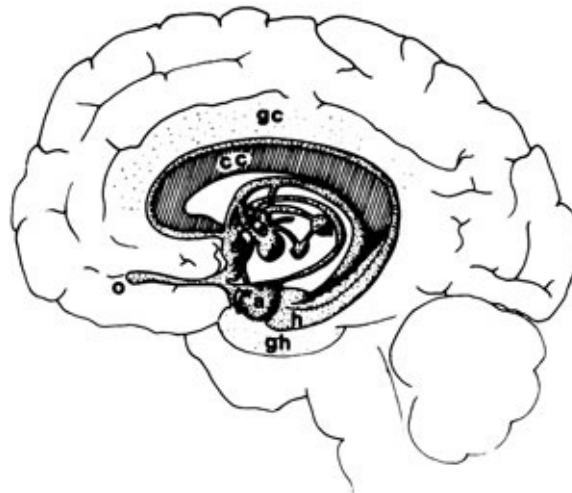


FIGURA II.18. Sistema límbico. Heredado de los mamíferos primitivos, este conjunto complejo de núcleos y vías nerviosas, ricamente conectado al hipotálamo, al tronco cerebral y neocorteza, interviene en la génesis de las emociones, y las conductas se relacionan con él. S, septum; a, amígdala; h, hipocampo; gc, gyrus del cíngulo; gh, gyrus del hipocampo.

Los trabajos mencionados y particularmente los hallazgos de localización

con técnicas neuroquirúrgicas de Penfield y de Jasper en 1954 confirmaron que el lóbulo límbico desempeña un papel primario en la elaboración y expresión de las emociones. Penfield y sus colaboradores (20) observaron, además, que la reproducción de la sintomatología de un paciente por estimulación eléctrica en la amígdala y en la región vecina del hipocampo resultaba invariablemente en amnesia; se hizo evidente que aunque estructuralmente, la formación del hipocampo, aparentemente simple por su disposición laminar, está implicada en las funciones cognitivas más complejas, incluyendo la memoria. Hoy sabemos que las funciones del sistema límbico están estrechamente ligadas con los afectos y con la expresión de las emociones y que diversos estados psicopatológicos y conductuales están asociados a disfunciones de este circuito neuronal.

Hasta la mitad del siglo xx, la mayor parte de los estudiosos de la conducta no pensaron que la memoria pudiera tener localizaciones específicas como la tienen el movimiento, la percepción y el lenguaje. Mucho tiempo después de que varias funciones mentales habían sido localizadas en diferentes regiones del cerebro, aún se dudaba que a la memoria le pudiese ser asignada una o varias regiones específicas. Nuevamente fue Penfield quien en sus estudios sobre estimulación eléctrica de la corteza del lóbulo temporal, realizados en centenares de pacientes despiertos, propuso que la “vida sensorial” y tal vez la totalidad de la experiencia de una persona están almacenadas en la corteza temporal. Cada sensación y cada sentimiento que alguna vez fue registrado en el cerebro permanece como la memoria de una computadora. Es interesante mencionar que en su último libro, *El misterio de la mente* (21), concluye que aunque las imágenes mnémicas, las sensaciones y las experiencias están grabadas en el cerebro, las facultades activas, como la voluntad y el juicio, no están representadas fisiológicamente en el cerebro en la misma forma, y son funciones trascendentes, no reductibles a la fisiología.

Datos adicionales acerca del papel que juega el lóbulo temporal en la memoria fueron agregándose en los años siguientes, con el estudio de pacientes a quienes se había extraído el hipocampo y las regiones vecinas del lóbulo temporal como tratamiento quirúrgico de epilepsia incoercible. El primer estudio de esta serie fue el reportado en 1958 por Brenda Milner, realizado también en Montreal, en colaboración con Penfield. A un obrero de 27 años que había sufrido crisis epilépticas del lóbulo temporal por más de 10 años le fue extraída quirúrgicamente la porción medial de ambos lóbulos temporales. El enfermo mejoró mucho en cuanto a las descargas, pero inmediatamente después de la operación se hizo aparente que sufría un déficit de la memoria. Si bien retenía las memorias ya adquiridas, había perdido la

capacidad de transformar las experiencias actuales en memorias a largo plazo.

Un paso adelante en el camino de las localizaciones cerebrales le valió a Roger Sperry (fig. II.19), del Instituto Tecnológico de California, el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1981. Sperry (27) estudió sujetos a quienes se les había seccionado la comisura interhemisférica como último recurso para controlarles crisis convulsivas que habían sido incoercibles. Lo que estos estudios revelaron fue que cada uno de los hemisferios “siente”, “percibe”, “memoriza” y “conceptualiza” en forma independiente; que los hemisferios izquierdo y derecho están especializados en el procesamiento de diferentes clases de información. El izquierdo es más eficaz en el lenguaje, la escritura y el cálculo, y el derecho en otras tareas especiales complejas. Algunos trabajos sugieren que la “intuición” es una función del cerebro derecho, en tanto que el “análisis” lo es del izquierdo. Según Sperry hay dos corrientes de advertencia consciente; dos mentes separadas que en condiciones normales, cuando las conexiones interhemisféricas están intactas, funcionan dándonos una experiencia consciente unificada.



FIGURA II.19. *Roger Sperry, neurobiólogo famoso por sus estudios sobre regeneración neuronal, quien demostró que los hemisferios derecho e izquierdo tienen funciones distintas.*

Alexander Luria (1902-1977) propuso que las regiones anteriores de los lóbulos frontales participan en los procesos del pensamiento abstracto y conceptual (15). De acuerdo con sus observaciones, la distinción entre *abstracto* y *concreto* puede tener que ver más con la parte frontal y la parte posterior del cerebro que con los hemisferios derecho e izquierdo.

En las últimas décadas, los avances más notables en la localización de las funciones mentales en el cerebro se deben a los nuevos métodos de imágenes: la tomografía axial computada por rayos X, la tomografía por emisión de

positrones, la resonancia magnética funcional y el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante el magnetoencefalograma. Estas técnicas, que se discuten con mayor detalle en el capítulo XIX, permiten capturar imágenes de los grupos de neuronas que se activan en áreas específicas del cerebro durante la ejecución de determinadas funciones mentales. Los datos generados iluminan varios aspectos de la localización cerebral de las funciones cognitivas, de gran valor tanto en el campo de la investigación como en el de la clínica neurológica y psiquiátrica (fig. II.20).

Por medio de la tomografía por emisión de positrones es posible obtener imágenes de la distribución de una sustancia marcada radiactivamente en el cerebro (o en cualquier tejido corporal), permitiendo el estudio de la activación de grupos neuronales a través de medidas de cambios en el consumo de glucosa o en el flujo sanguíneo, con una resolución de unos cuantos milímetros. El fundamento físico de la técnica radica en la propiedad que tienen los átomos radiactivos de emitir partículas cargadas positivamente (positrones) cuando decaen a su forma no radiactiva. Por medio de detectores especializados es posible construir imágenes que representan fielmente la distribución espacial de la marca radiactiva en diferentes planos del tejido. Los átomos radiactivos más frecuentemente usados son aquellos que tienen una vida media muy corta y que se utilizan fisiológicamente por el organismo: oxígeno 15 (122 segundos), nitrógeno 13 (10 minutos) y carbono 11 (20 minutos). Es posible entonces incorporar estos átomos a compuestos que se utilizan fisiológicamente por el organismo tales como la glucosa y el agua, permitiendo el estudio del metabolismo y del flujo sanguíneo cerebral (figs. II.21 y II.22). Más recientemente ha sido posible marcar átomos de fármacos, neurotransmisores y drogas de interés psiquiátrico y estudiar sus interacciones con receptores localizados en la membrana de las neuronas (cap. IV).

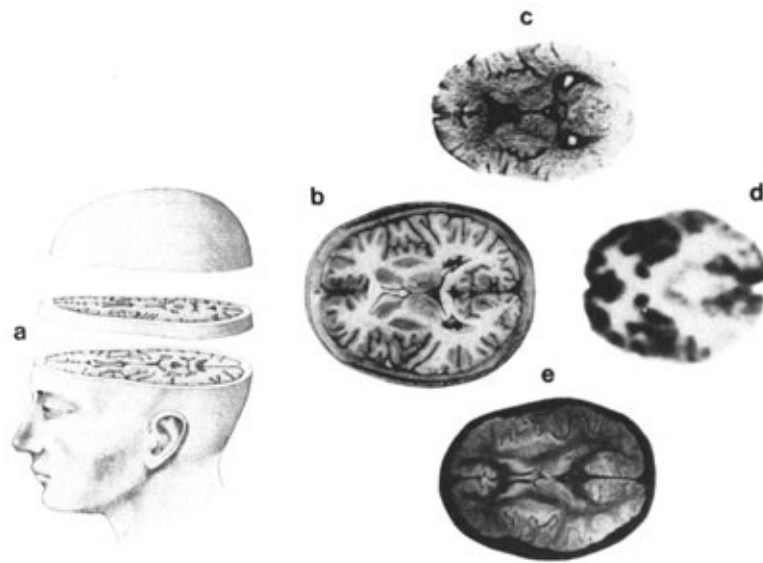


FIGURA II.20. Imágenes de una sección coronal del cerebro humano adulto en el plano mostrado en a) corte anatómico del cerebro post mortem, b) esta imagen debe ser comparada con las mostradas en c), d) y e) obtenidas en sujetos vivos mediante c) tomografía computada con rayos X; d) tomografía por emisión de positrones y e) resonancia magnética nuclear. (Modificado de Gregory, 1994.)

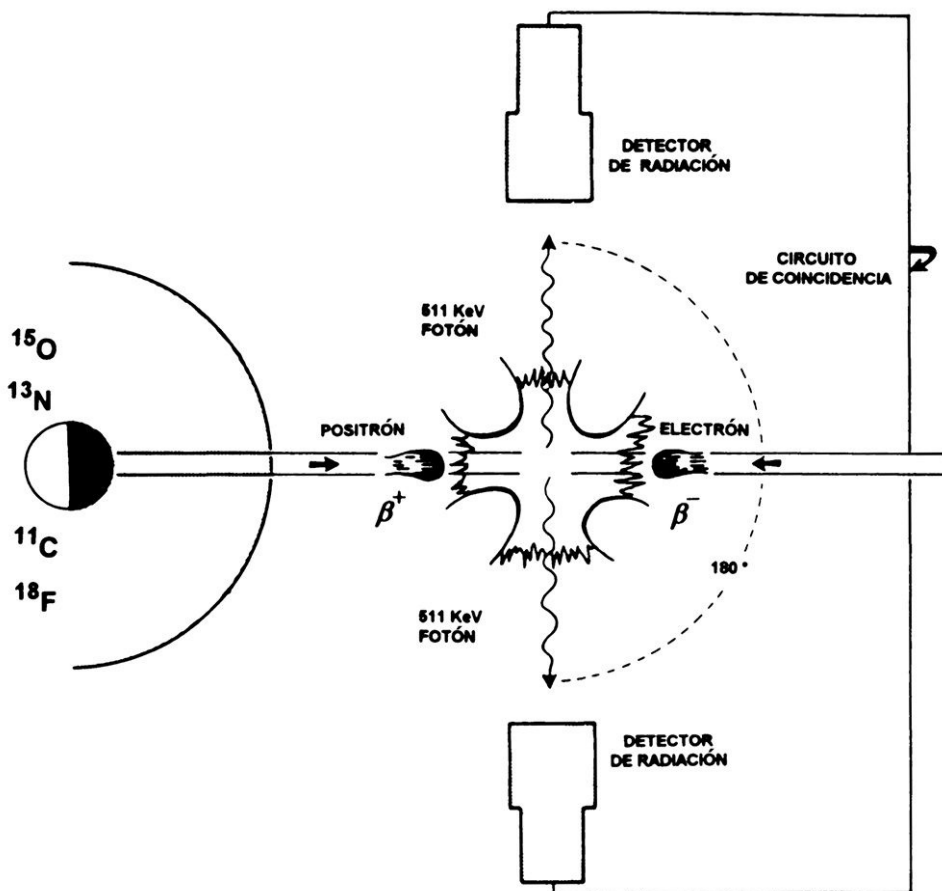


FIGURA II.21. Esquema en el que se basa la técnica de tomografía por emisión de positrones (TEP). Los átomos radiactivos empleados en TEP decaen por la emisión de positrones. Estos últimos pierden su energía cinética después de viajar una distancia finita (1 a 6 mm) y una vez en reposo interactúan

con electrones. Las dos partículas son aniquiladas y su masa es convertida en dos fotones que viajan en direcciones opuestas, cada uno con una energía de 511 kiloelectrón-voltios. Los fotones son detectados por dispositivos de imágenes usando sensores de radiación conectados a circuitos electrónicos que registran un evento solamente cuando dos fotones llegan simultáneamente. (Modificado de Raichle, Ann. Rev. Neurosciences 6: 249-267, 1983.)

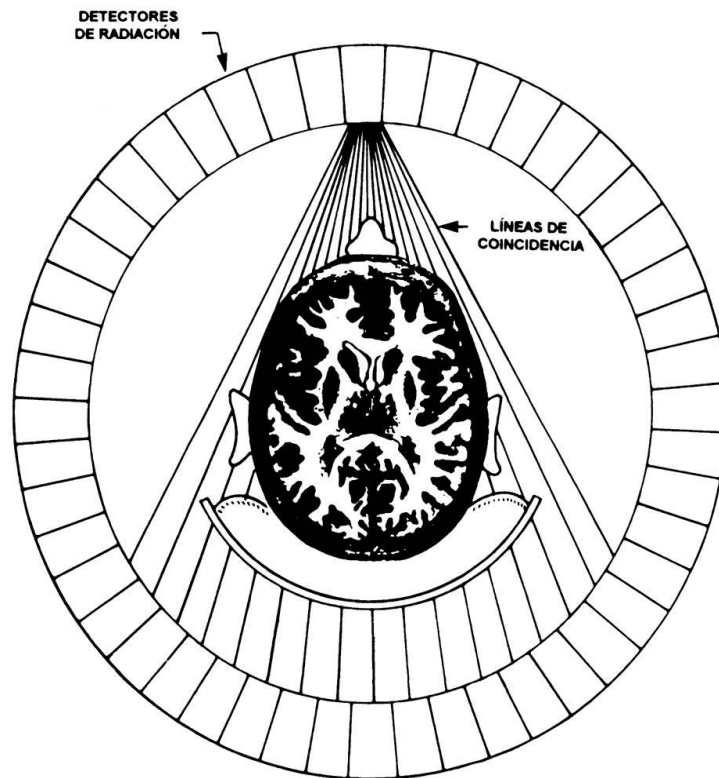


FIGURA II.22. Geometría empleada en la tomografía por emisión de positrones. Los detectores de radiación se localizan alrededor de la cabeza del sujeto y están conectados por circuitos de coincidencia como el mostrado en la figura II.21. Los datos de las líneas de coincidencia entre los detectores son usados para formar una imagen cuantitativa de la distribución de los átomos radiactivos en el cerebro. De estas imágenes es posible medir una variedad de procesos fisiológicos dependiendo del comportamiento de un compuesto conteniendo un átomo radiactivo que ha sido inyectado al sujeto. (Tomado de Gregory, 1988.)

Los datos hasta ahora obtenidos utilizando la tomografía por emisión de positrones muestran el poder que tiene la técnica para entender el funcionamiento normal y anormal del cerebro. El principio fisiológico en el que se basa esta técnica es la detección de los aumentos en el flujo sanguíneo y en el consumo de glucosa resultantes a su vez de aumentos en la actividad neuronal regional. La idea de que la actividad neuronal y el flujo sanguíneo están dinámicamente relacionados se originó desde el siglo XIX con los estudios de los fisiólogos ingleses Charles Roy y Charles Sherrington. Estos investigadores postularon la existencia de un *mecanismo automático* mediante el cual el flujo sanguíneo en cualquier territorio cerebral aumenta con la

actividad neuronal. Aunque la naturaleza de este fenómeno no ha sido todavía esclarecida, es un hecho que la medición de cambios en el flujo sanguíneo de una región del cerebro refleja los cambios que ocurren en la actividad de las neuronas que forman esa región. Al inyectar por vía intravenosa agua cuyo oxígeno ha sido marcado, ésta entra rápidamente a la circulación cerebral y el aumento en el flujo sanguíneo de una región particular se mide como un aumento en la cantidad de oxígeno marcado dentro de los vasos sanguíneos que se dilatan, así como por el agua que difunde al espacio extracelular a través de la pared capilar (fig. II.23).

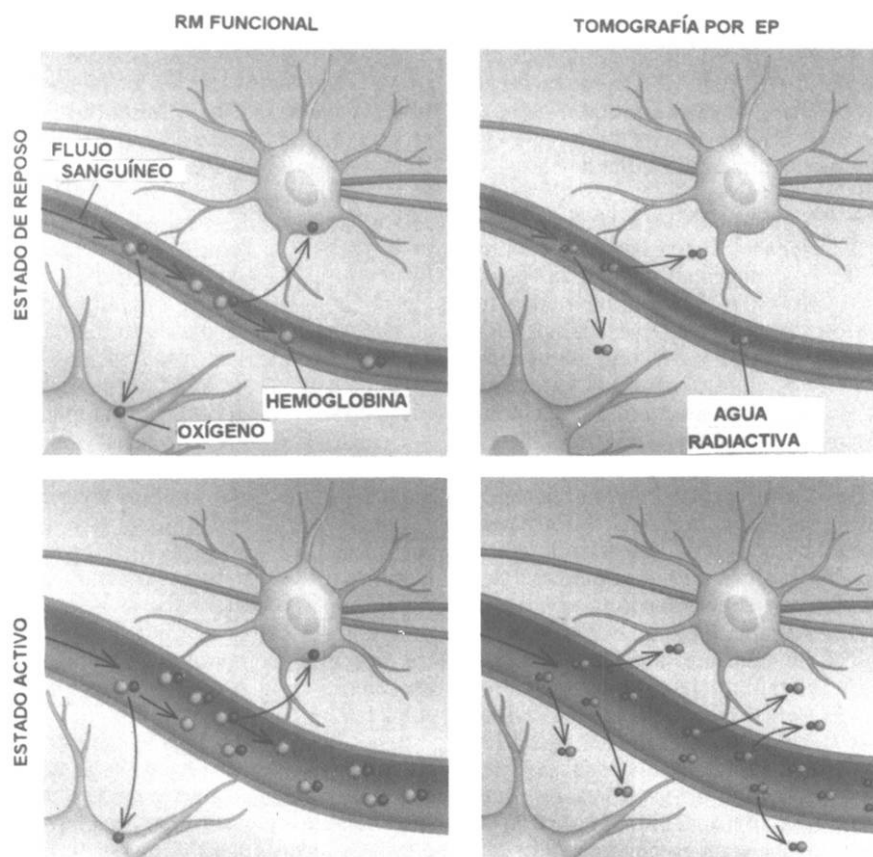


FIGURA II.23. La resonancia magnética (RM) funcional y la tomografía por emisión de positrones (EP) son técnicas que detectan cambios en la concentración de oxígeno debidos a cambios en el flujo sanguíneo en los capilares cerebrales. Cuando las neuronas pasan de un estado de reposo (paneles superiores) a uno activo (paneles inferiores), tanto la concentración de oxígeno como el flujo sanguíneo aumentan en los capilares que irrigan la zona donde se encuentran estas neuronas. Las propiedades magnéticas de la hemoglobina se alteran en función de la cantidad de oxígeno. La RM funcional mide estos cambios en las propiedades magnéticas de la hemoglobina, que a su vez resultan del aumento en los niveles de oxígeno por incrementos en el flujo sanguíneo. La tomografía por EP (derecha) detecta cambios en la liberación de agua radiactiva de los vasos sanguíneos hacia el tejido cerebral, que ocurren al modificarse el flujo sanguíneo. (Modificado de Raichle, 1994.)

Los estudios más recientes utilizando la tomografía por emisión de

positrones y otras técnicas de imágenes (*vide infra*) revelan una notable especificidad en la actividad regional neuronal durante diversos estados mentales. Como era de esperarse, un acto mental en particular no se correlaciona con la activación de un solo territorio, como creían los frenólogos, sino con el concurso de varias regiones cerebrales que forman entre sí redes neuronales. Esto no refleja otra cosa que el hecho de que a cada función mental compleja subyace un conjunto de operaciones mentales discretas. Por ejemplo, cuando leemos una palabra, primero debemos verla escrita, reconocer el significado de la secuencia de las letras que la forman y crear una imagen mental de la misma. Las técnicas de imágenes han contribuido a dilucidar las partes del cerebro que se activan, así como aquellas que se inhiben o permanecen sin cambio durante funciones mentales complejas. Más aún, se ha puesto de manifiesto que las regiones cerebrales que se activan durante un proceso cognitivo de alto nivel son similares en diferentes individuos.

La figura II.24 muestra un ejemplo de un estudio de las imágenes cerebrales que pueden obtenerse por medio de la técnica de tomografía por emisión de positrones. En esta figura pueden observarse las distintas zonas cerebrales que se activan cuando el sujeto ejecuta varias operaciones mentales. Las zonas en blanco corresponden a las áreas de mayor actividad neuronal. Cuando al sujeto se le presenta un nombre en una pantalla y éste lo observa pasivamente, lo que se “enciende” es la corteza visual primaria. Cuando el sujeto oye el mismo nombre, lo que se enciende son los lóbulos temporales, y cuando el sujeto dice el nombre se activan las áreas motoras relacionadas con el lenguaje. Sin embargo, cuando el sujeto genera verbos se activan además otras regiones cerebrales, que incluyen ahora los lóbulos frontal y temporal del lado izquierdo que corresponden a las áreas de Broca y de Wernicke.

Las técnicas de imágenes cerebrales también han revelado la convergencia en regiones cerebrales determinadas de las percepciones sensoriales y de la acción de “pensar” en el objeto que es percibido. Esto se ha aclarado en la vía visual, en la que se ha demostrado la convergencia entre la visión de un objeto y el acto de pensar al objeto. Tanto pensar o imaginar un objeto, como verlo, activan las mismas áreas cerebrales. Cuando a un sujeto se le presentan estímulos sensoriales, las zonas cerebrales activadas son las esperadas con base en el tipo de estímulo sensorial. Por ejemplo, eventos visuales en distintos puntos de la retina tienen diferentes localizaciones en la corteza visual primaria, tal como se esperaría por los estudios de mapeo visual. Cuando los estímulos visuales tienen color o movimiento, las áreas activadas

corresponden a lo que se esperaría del estudio del registro celular de las áreas preestriadas en el mono. Si a los sujetos se les pide crear una imagen visual basada en su recuerdo de un objeto visual, las áreas en el sistema visual también aumentan su actividad. Estos hallazgos apoyan la idea general de que procesos que se inician internamente pueden activar las mismas áreas que los eventos sensoriales, algo que había sido anticipado por las teorías cognitivas.

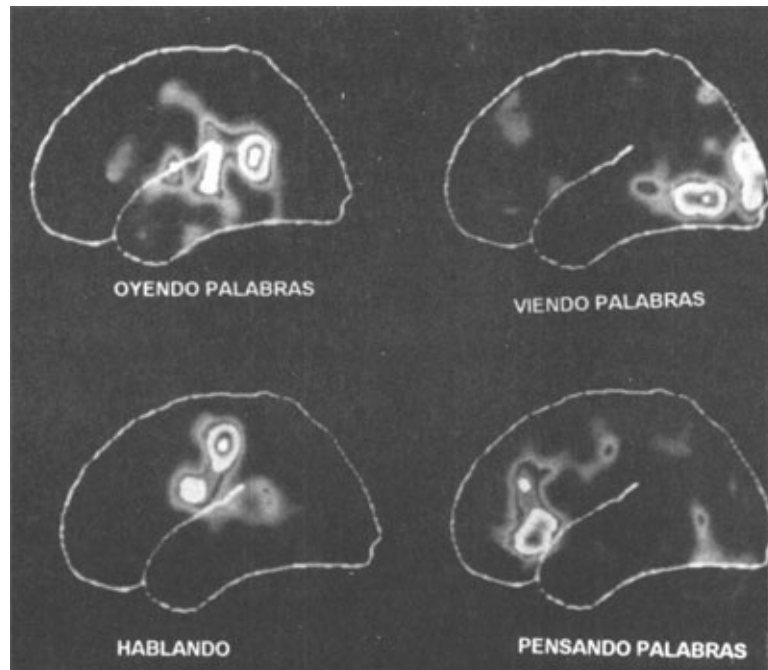


FIGURA II.24. La tomografía por emisión de positrones revela las zonas con mayor actividad neuronal (áreas en blanco) cuando el sujeto es sometido a diferentes tareas intelectuales relacionadas con palabras, como se especifica en esta imagen. Estas imágenes fueron tomadas por el doctor Marcus Raichle de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington.

Por último, la resonancia magnética (RM) puede proporcionar información de señales que la tomografía por emisión de positrones no puede registrar y se ha convertido en un instrumento poderoso de diagnóstico en la clínica psiquiátrica y neurológica. Los fundamentos de esta técnica se discuten en el capítulo XIX (véase fig. II.23). Aquí baste mencionar que con RM es posible obtener 10 imágenes por segundo, por lo que esta técnica es de gran utilidad para investigaciones en neurociencias cognitivas. La RM permite examinar diferencias individuales en la anatomía cerebral en relación con operaciones mentales con mayor resolución espacial y temporal que la tomografía por emisión de positrones (compárese la imagen *b* con la *c* en la fig. II.20). Esto abre la posibilidad de avanzar en la dirección de conocer con mayor precisión qué estructuras cerebrales están implicadas en la advertencia consciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andreasen, N. C. (1988). "Brain imaging: Applications in psychiatry". *Science* 239.
2. Berger, H. (1929). "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen I". *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87: 527-570.
3. Broca, P. (1865). "Du siège de la faculté du langage articulé dans l'hémisphère gauche du cerveau". *Bull. Soc. d'Anthropologie* 6: 377-393.
4. Cannon, W. B. (1919). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. Appleton. Nueva York (segunda edición, 1929).
5. Clarke, E., y Jacyna, S. (1987). *Nineteenth-Century Origins of Contemporary Neuroscientific Concepts*. University of California Press. Berkeley.
6. Darwin, C. (1871). *The Descent of Man* (2 vols.). John Murray. Londres.
7. Dement, W. C. (1965). "Recent studies on the biological role of rapid eye movement sleep". *Am. J. Psychiatry* 122: 404-408.
8. Dement, W. C., Henry, P., Cohen, H., y Ferguson, J. (1967). "Studies on the effect of REM deprivation in humans and animals". *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 45: 456-468.
9. Flourens, J. P. M. (1846). *Phrenology Examined*. C. L. Meigs (comp.). Hogan & Thompson. Filadelfia.
10. Geschwind, N., y Galaburda, A. M. (1987). *Cerebral Lateralization*. The MIT Press. Cambridge.
11. Harrington, A. (1987). *Medicine, Mind and the Double Brain: A Study in Nineteenth-Century Thought*. Princeton University Press. Princeton.
12. James, W. (1884). "What is an emotion?" *Mind* 9: 188-205.
13. Lange, L. Citado en: W. James (1989). *Principios de psicología*. Fondo de Cultura Económica. México.
14. Lashley, K. S., y Franz, S. (1917). "The effects of cerebral destruction upon habit formation and retention in the albino rat". *Psychobiol.* 71: 129-139.
15. Luria, A. R. (1974). *Come Lavora il Cervello*. Il Molino. Boloña.
16. MacMillan, M. B. (1986). "A wonderful journey through skulls and brains: The travels of Mr. Gage's tamping iron". *Brain Cogn.* 5: 67-107.
17. McLean, P. (1949). "Psychosomatic disease and the 'visceral brain': Recent developments bearing on the Papez theory of emotion". *Psychosom. Med.* 11: 338-353.

18. McLean, P. (1973). "A triune concept of the brain and behavior". En: T. Boag y D. Campbell (comps.). *The Hincks Memorial Lectures 1969*. University of Toronto Press. Toronto, pp. 4-66.
19. Papez, J. W. (1937). "A proposed mechanism of emotion". *Arch. Neurol. Psychiat.* 33: 725-743.
20. Penfield, W., y Rasmussen, T. (1957). "The Cerebral Cortex of Man". En: *A Clinical Study of Localization of Function*. MacMillan. Nueva York.
21. Penfield, W., (1975). *The Mistery of the Mind. A Critical Study of Consciousness and the Human Brain*. Princeton University Press. Princeton.
22. Petersen, S. E., y Fiez, J. A. (1993). "The processing of single words studied with positron emission tomography". *Annu. Rev. Neurosci.* 16: 509-530.
23. Posner, M. I., y Raichle, M. E. (1994). *Images of Mind*. W. H. Freeman and Company. Nueva York.
24. Raichle, M. E. (1994). "Visualizing the Mind". *Scientific Am.* 270: 58-64.
25. Ramón y Cajal, S. (1906). "The structure and connections of neurons". En: *Nobel Lectures: Psysiology and Medicine, 1901-1921*. Elsevier. Amsterdam, 1967, pp. 220-253.
26. Riese, W. y Hofe, E. C. (1950). "A history of the doctrine of cerebral localization: Sources, anticipations, and basic reasoning". *J. Hist. Med.* 5: 50-71.
27. Roy, C. S. y Sherrington, C. S. (1890). "On the regulation of the blood suply to the brain". *J. Physiol.* 11: 85-108.
28. Schiller, F. (1978). *Paul Broca*. University of California Press. Berkeley.
29. Sherrington, C. S. (1947). *The Integrative Action of the Nervous System*. Yale University Press. New Haven.
30. Sperry, R. W. (1968). "Hemisphere disconnection and unity in conscious awareness". *Am. Physiologist* 25: 723-733.
31. Tizard, B. (1959). "Theories of brain localization from Flourens to Lashley". *Med. Hist.* 3: 132-144.
32. Wernicke, C. (1874). "Der aphasische Symptomencomplex". En: *Eine Psychologische Studie auf Anatomischer Basis*. M. Cohn und Weigart. Breslau.

III. LA EMERGENCIA DE LA CONCIENCIA

FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ-LEEFMANS

EL PINÁCULO de la evolución del sistema nervioso es la conciencia. Es la más obvia y al mismo tiempo la más enigmática de todas las funciones mentales. Todos tenemos una idea intuitiva de lo que es, pero resulta difícil definirla por tratarse de un proceso subjetivo. Por algún tiempo, a consecuencia de la nefasta influencia del conductismo, la psicología ignoró o incluso negó la existencia de la conciencia, aunque hoy día resulte difícil comprender cómo es que esto sucedió, pues siendo criaturas conscientes ignorar su existencia es negar nuestra propia naturaleza, es tratar de tapar al sol con un dedo. Al respecto Julian Jaynes nos dice que “es un ejercicio interesante sentarse y tratar de adquirir conciencia de lo que significa decir que la conciencia no existe”. La explicación está en las complejas circunstancias históricas en las que surgió el conductismo, en la época que siguió a la primera Guerra Mundial, en la que el colapso del idealismo y el triunfo de la ciencia y la tecnología crearon una edad revolucionaria que exigía nuevas filosofías. El mundo estaba cansado y temeroso del pensamiento subjetivo y anhelaba hechos objetivos. En los Estados Unidos, donde este anhelo cobraba una fuerza inusitada, un hecho objetivo era un hecho pragmático y el conductismo proporcionó esto en la psicología, aunque sólo fuera de manera ilusoria, pues fue un método y no la teoría que quiso ser. Sea como fuere, el conductismo dominó el escenario psicológico desde cerca de 1920 hasta 1960. Con la decadencia de esta corriente en los años sesenta, retornó la conciencia al ámbito de la psicología, e incluso algunos neurobiólogos como Penfield (39, 40), Adrian, Jasper, Sperry, Eccles y Mountcastle empezaron a preocuparse del problema y se ocuparon de incluirla en sus textos y reflexiones (16, 37).

Hoy día, el problema de la conciencia ocupa un lugar central en la filosofía y en las neurociencias. No se puede ser neurocientífico sin estar preocupado por el problema. La actual efervescencia del tema ha llevado al inicio de reuniones de estudio en Tucson, Arizona, en donde cada dos años, a partir de 1994, varios neurocientíficos, filósofos y expertos en inteligencia artificial examinan el problema de la conciencia desde perspectivas diferentes. Los resultados de la primera de estas reuniones ya han sido publicados (27). Podemos decir que el estudio científico de la conciencia ha comenzado y se ha convertido en una de las prioridades de las neurociencias contemporáneas. Existen varios grupos de neurocientíficos encabezados por Gerald Edelman (18, 19), Francis Crick y Christof Koch (11, 12), Michael Posner y Marcus Raichle (41), Rodolfo Llinás (31, 34, 35, 36, 43) y Antonio

Damasio (13) que, como veremos, han sido promotores y responsables de gran parte del renovado interés y de la categoría científica que ha cobrado el estudio científico de la conciencia. A la par de ellos deben mencionarse las importantes contribuciones que han hecho al tema muchos psicólogos cognitivos, como Daniel Dennett (14), expertos en inteligencia artificial como Terrence Sejnowski y una nueva especie de especialistas, como Patricia y Paul Churchland (9, 10), que se mueven como peces en el agua tanto en los dominios de la filosofía como en los de las neurociencias, por lo que se han llamado a sí mismos *neurofilósofos*. Todo este movimiento representa un paso trascendental en las neurociencias, ya que el estudio de la conciencia era un problema exclusivo de filósofos, psicoanalistas e “iluminados” con intereses especulativos o esotéricos. Las nuevas corrientes y sus paladines han contribuido a derribar el velo de misterio que cubría el estudio de la conciencia. Velo de misterio bordado y mantenido principalmente por dualistas o criptodualistas, una de cuyas contribuciones más deletéreas ha sido la negación *a priori* de que la conciencia pueda ser estudiada con los métodos de la ciencia. Puede ser que tengan razón, nunca deben tomarse posiciones dogmáticas, particularmente cuando el camino apenas comienza a desbrozarse; pero hay que darle su oportunidad a la ciencia y esto significa generar hipótesis que sean susceptibles de ser puestas a prueba con los métodos de ésta.

EL PROBLEMA

No le demos vueltas al asunto y enfrentemos la realidad; la conciencia es un enigmático rompecabezas. No existe ningún fenómeno análogo o remotamente paralelo, ningún modelo o referente que nos guíe en la aprehensión de su naturaleza esencial. El hecho de ser un fenómeno único, tan peculiar, que hasta ahora carezca de explicación neurodinámica, ha hecho pensar a muchos filósofos que no es susceptible de ser explicado científicamente como un fenómeno puramente físico (29, 38, 44, 45, 46). Se argumenta que la conciencia es un fenómeno subjetivo, accesible solamente a la criatura que la experimenta, no observable, mientras que aquello que es físico, como la actividad neuronal, es necesariamente objetivo en su naturaleza y por ende susceptible de ser medido y estudiado por los métodos de la ciencia. Sin embargo, la mayoría de los neurocientíficos pensamos que la conciencia no es un fenómeno ni milagroso ni misterioso, y consideramos que su explicación a largo plazo tendrá una base neuronal (*vide infra*).

La historia del pensamiento humano, incluida desde luego la ciencia, está plagada de hechos que revelan que el hombre tiende por naturaleza a dar explicaciones místicas o sobrenaturales a los fenómenos que no entiende. Por

ejemplo, recuérdese a los vitalistas, entre los cuales se encontraban muchos ilustres científicos, que pensaban que los procesos vitales, la vida misma, el “misterio” de la vida, no podía explicarse por las leyes de la física y la química. Los había de dos tipos, los *exógenos*, que consideraban que la vida era un principio externo superpuesto al cuerpo, al cual dotaba de vida, y los *endógenos*, que consideraban que los organismos vivos poseían propiedades vitales únicas, irreductibles, dada la organización peculiar de la materia de la que estaban compuestos. En el siglo XIX, el vitalismo floreció con fuerza en Inglaterra, generalmente asociado con la teología natural, y en Alemania con la *Naturphilosophie* (3). La biología molecular, la biofísica y la bioquímica contemporáneas han derrumbado estrepitosamente las pretensiones del vitalismo. Uno de los promotores de esta revolución fue precisamente Francis Crick, quien en colaboración con James Watson descubrió las claves del código genético que determina la producción y organización de los componentes celulares y de sus interacciones peculiares, produciéndose el fenómeno de la vida celular. Ésta puede definirse como un estado característico de un sistema (la célula) compuesto por un conjunto de elementos que se organizan e interactúan de un modo específico, siguiendo las leyes de la física y de la química. Si esos mismos componentes o elementos se asocian e interactúan de otra manera, no habrá vida. Indudablemente alentado por el marco conceptual que generó su propio descubrimiento, que permitió una explicación científica de lo que hasta hace poco era el “misterio de la vida”, Crick plantea que el problema de la conciencia no es muy distinto en magnitud y que el desenlace será similar. No es pues sorprendente que una de las grandes aportaciones de Francis Crick (11) al problema de la conciencia haya sido enfatizar que ésta es un proceso que tiene una explicación neuronal, que puede investigarse con los métodos de la ciencia. Así, desde que se instaló en el Instituto Salk en La Jolla ha luchado, con éxito, por que el estudio de la conciencia sea considerado como un legítimo objeto de investigación científica.

En este capítulo se aborda el tema de la conciencia desde una perspectiva meramente neurobiológica. La gran ventaja de las hipótesis neurobiológicas es que en vez de proporcionar explicaciones especulativas, preñadas de laberintos semánticos a veces incompresibles incluso entre los filósofos, constituyen hipótesis científicas, es decir, susceptibles de ser probadas por los métodos de la ciencia experimental. Sin embargo, la neurobiología apenas comienza a asomarse al problema por lo que no puede soslayarse una serie de corrientes filosóficas acerca del problema de la conciencia y en general sobre el llamado problema mente-cuerpo, cuyo análisis rebasa con creces los

objetivos de este ensayo, pero que deben mencionarse y consultarse. Estas corrientes incluyen, desde luego, al dualismo en todos sus grados y manifestaciones, al conductismo lógico, al materialismo reductivo (teoría de la identidad psiconeural), al funcionalismo, al materialismo eliminativo, al idealismo, a la teoría del doble aspecto y a la concepción fenomenológica. El lector interesado en profundizar en estas hipótesis y teorías debe consultar obras de revisión, reflexión y crítica en las que se trata el tema, que además del capítulo xv de este volumen, incluyen las de Globus, Maxwell y Savodnik (24), Fernández Guardiola (21), Bunge (2), Churchland (8), Priest (42), Flanagan (22) y Searle (44, 45, 46).

¿QUÉ ES LA CONCIENCIA?

Cualquier definición neurobiológica de la conciencia, en el momento actual, no puede tener más que un carácter preliminar y, por ende, provisional. Teniendo en cuenta esta advertencia, podemos decir que *la conciencia es un proceso mental, es decir neuronal, mediante el cual nos percatamos del yo y de su entorno en el dominio del tiempo y del espacio.*

Se dice que la conciencia, por ser un estado subjetivo, no es observable y por ende no es medible. Creo que este punto de vista, sostenido principalmente por algunos filósofos (*vide supra*), debe modificarse y actualizarse si aceptamos que estar consciente de algo es tener una representación neural, flexible y dinámica de ese algo. Esta representación neural es interpretada por el sujeto como una experiencia privada, subjetiva. Sin embargo, este estado particular de conciencia puede resultar en una o varias conductas que constituyen el testimonio *observable* del estado de conciencia en cuestión. Estos testimonios pueden correlacionarse con la actividad neuronal subyacente, detectada ya sea por técnicas de imágenes funcionales o por el registro con diversas técnicas electrofisiológicas (41, 43) (caps. II y XIX).

Ya desde hace más de dos décadas el neurofisiólogo Vernon Mountcastle (37) consideraba, en primer lugar, que la conciencia es posible debido a la organización funcional del cerebro y que se caracteriza por los siguientes atributos observables:

1. *Es un fenómeno neuronal.*
2. *Existe en el hombre y en otros animales.* (Es difícil establecer una línea divisoria entre los animales que la tienen y los que no la tienen. Es un proceso probablemente gradual, que va en función de la complejidad del sistema nervioso.) Desde el punto de vista conductual se infiere su existencia por los

siguientes *observables*, todos los cuales implican la capacidad de elección de una acción determinada:

- a) *Atención selectiva* (que puede dirigirse o enfocarse hacia distintos objetos o situaciones).
- b) *Manipulación de ideas abstractas*.
- c) *Capacidad de expectativa o predecibilidad de situaciones futuras*.
- d) *Advertencia de sí mismo y de los demás*.
- e) *Valores estéticos y éticos*.

3. *Varía en un mismo individuo y es farmacológicamente modificable*.

4. *Implica fenómenos de percepción*.

5. *Implica memoria*.

Además de expandirnos en la explicación de estos atributos, hoy podemos añadir otros. Por ejemplo, es un hecho que *la conciencia es un estado intrínseco del cerebro que es independiente de la entrada sensorial* (34). Podemos cerrar los ojos, taparnos los oídos y minimizar todas nuestras entradas sensoriales, sin extinguir la conciencia. Podemos fantasear acerca del futuro, imaginar cosas o escudriñar a través de los archivos de nuestra memoria independientemente de la entrada sensorial aferente, es decir, privados sensorialmente (9).

No puede haber conciencia sin memoria. La conciencia de algo existe siempre con respecto al tiempo, por lo que es necesario que exista por lo menos algún tipo de memoria a corto plazo. Más aún, nuestra conciencia histórica, nuestra conciencia cósmica, así como la conciencia de la conciencia, requieren memoria de largo plazo.

No puede haber conciencia sin atención selectiva. La conciencia es un proceso que puede ser dirigido o enfocado hacia lo que hay afuera, el mundo que nos rodea, o hacia nuestro adentro, como sucede con la introspección. Podemos fijar la atención en cosas, temas o eventos, o incluso seleccionar la entrada sensorial a la que queremos poner atención. Por ejemplo, podemos poner atención a los ruidos del mundo externo, o si queremos, al roce de la camisa con el cuerpo, o al color del cielo en un instante, o a un problema matemático que alguien nos explique en un pizarrón; es decir, podemos conscientemente filtrar y seleccionar información aferente. No sólo esto, sino que *el sistema nervioso consciente tiene la capacidad de generar*

interpretaciones alternativas de datos que le aparecen ambiguos, hasta llegar a una hipótesis de la realidad.

La conciencia desaparece durante el sueño y reaparece durante las ensoñaciones. La conciencia de las ensoñaciones se caracteriza por ser un estado cerebral en el que existe privación sensorial. Los contenidos de esas experiencias conscientes son distintos a los de la vigilia, pero son, después de todo, estados conscientes. Llinás y Paré (34) han postulado que la diferencia entre las imágenes cognitivas de las ensoñaciones y las de la vigilia radica en el peso relativo de la información sensorial. De acuerdo con este punto de vista, vigilia y ensoñación son estados funcionales equivalentes del cerebro generados por las propiedades intrínsecas de las neuronas y de los circuitos neuronales tálamo-corticales (*vide infra*). Cuando ensoñamos, los sistemas tálamo-corticales funcionan autónomamente como un sistema cerrado, sin ser modulados por la información sensorial, de tal manera que en los ensueños vemos, oímos y sentimos, debido a la actividad intrínseca cerebral no relacionada con el exterior. La vigilia es un estado funcional intrínseco del cerebro, similar al de las ensoñaciones (sueño paradójico), pero modulado por los sentidos. Puede decirse que cuando estamos despiertos también “estamos soñando” pero estos ensueños están regidos por los sentidos. “[...] Los colores no existen en el mundo externo, ni existen los sonidos, ni existen los olores, ni existen los sabores. Queda claro que nuestro cerebro genera estos entes subjetivos como herramientas heurísticas que nos permiten interactuar con el mundo externo.” (33) En lo que toca a la conciencia no importa cómo sea la realidad “real” del mundo externo, pues “[...] sólo lo observamos a través de nuestros filtros sensoriales; lo que importa es que las imágenes, aunque ficticias, representan las propiedades del mundo que nos rodea. Digamos que son lo suficientemente reales como para que no nos rompamos las narices contra lo que llamamos árboles, cuando corremos en el bosque” (33). Esta teoría nos recuerda ineludiblemente aquella escena de *La vida es sueño* de don Pedro Calderón de la Barca (1600-1681), cuando Segismundo, prisionero en una torre, le dice a Clotaldo (4): “[...] estamos en mundo tan singular que el vivir sólo es soñar; y la experiencia me enseña que el hombre que vive sueña”, y más adelante:

y en el mundo, en conclusión,
todos sueñan lo que son,
aunque ninguno lo entiende.
Yo sueño que estoy aquí
destas prisiones cargado,
y soñé que en otro estado

más lisonjero me vi.
¿Qué es la vida? Un frenesí.
¿Qué es la vida? Una ilusión,
una sombra, una ficción,
y el mayor bien es pequeño;
que toda la vida es sueño,
y los sueños, sueños son.

La conciencia puede enfermarse. El mejor ejemplo de esta afirmación es la esquizofrenia, enfermedad en la cual la realidad externa es interpretada de manera distinta a como lo hacen los individuos normales (cap. xx). Una de las características de la esquizofrenia son las alucinaciones, es decir, percepciones en ausencia de estímulos externos. El mecanismo básico de las alucinaciones de los esquizofrénicos ha sido atisbado por Silbersweig y sus colaboradores (47). Estos investigadores han logrado esclarecer la neuroanatomía dinámica de estos fenómenos, registrando, mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones (véanse caps. II y XIX), las áreas del cerebro que se “encienden” en estos pacientes en el momento en que presentan estados alucinatorios auditivo-verbales y visuales. Cuando sufrían alucinaciones todos los pacientes mostraron un aumento de actividad neuronal en áreas profundas del cerebro, particularmente en el tálamo, pero en la corteza cerebral el patrón de actividad era distinto en cada persona, dependiendo del contenido de las alucinaciones. Entonces las alucinaciones de la esquizofrenia corresponden a una actividad tálamo-cortical anormal, similar en mecanismo a la que ocurre normalmente durante las ensoñaciones (*vide supra*). La diferencia es que en los esquizofrénicos las alucinaciones se presentan en el estado de vigilia. Estos investigadores (47) y otros (1) concluyen que la esquizofrenia está ligada a anomalías en la actividad del tálamo, que según la teoría de Llinás (34), es un órgano generador de imágenes.

La conciencia tiene la peculiaridad de albergar los contenidos de varias modalidades sensoriales dentro de una experiencia unificada de la realidad externa. El cerebro analiza el mundo exterior a través de los sentidos. Pero los sentidos descomponen o fragmentan los atributos de la realidad para su análisis. A pesar de esta fragmentación de las imágenes de la realidad externa en el interior del cerebro, en donde cada atributo es analizado en distintos lugares, tenemos una representación unificada del mundo externo. Uno de los problemas más interesantes es entender cómo es que el cerebro logra esta unidad perceptual, es decir, cómo enlaza o une la imagen fragmentada para generar una imagen coherente, unificada, del todo. Éste es el problema del

binding o del *enlace*, uno de los temas de mayor interés en neurociencias.

EL PROBLEMA DEL ENLACE

El número de objetos o situaciones que podemos percibir y reconocer es prácticamente infinito. Obviamente no puede haber un tipo de neuronas que responda para cada objeto, pues necesitaríamos un cerebro gigantesco, considerablemente más grande que el de “ET”. Tampoco puede haber mapas espaciales hechos de redes de neuronas que funcionen con el fin de reconocer a cada objeto, pues el cerebro tendría las dimensiones inauditas de una inmensa caja cartográfica. La realidad es que hay un número enorme pero finito de neuronas que analizan las características o atributos de cada objeto. Cada conjunto de neuronas especializado en analizar atributos distintos de cada objeto se encuentra localizado en áreas distintas del cerebro, por lo que debe haber un mecanismo que enlace temporalmente la actividad de todas ellas, de manera que la imagen se reconstruya, permitiéndonos experimentarla como una unidad perceptual unificada. Para entender el problema consideremos el siguiente ejemplo. Imaginemos a un sujeto que va caminando plácidamente por un parque en una mañana primaveral (fig. III.1A). El sujeto tiene una imagen perceptual simultánea de todo lo que pasa a cada instante a su alrededor. La escena que el sujeto percibe en el instante captado en la figura III.1A contiene varios objetos visuales (un árbol, unas flores, un perro, un pájaro, etc.); varios sonidos (el pájaro canta); un cierto olor (el perfume de las flores); una cierta temperatura (el calor producido por el sol), y el sujeto además tiene conciencia de que se está moviendo. Toda esta información de diversas modalidades sensoriales entra al cerebro a través de los sentidos y es analizada y procesada paralelamente en distintas áreas cerebrales, como se discutió en el capítulo II y se ilustra en la figura III.1B. No obstante esta fragmentación intracerebral de la realidad externa, el individuo la percibe como una imagen unificada, coherente.

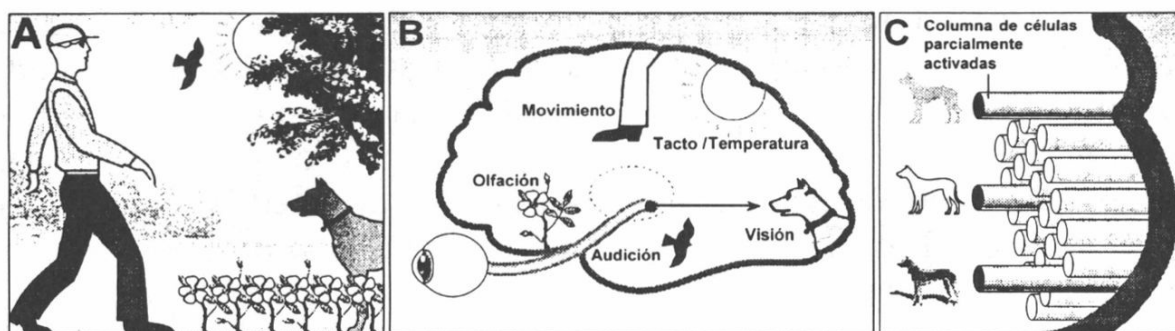


FIGURA III.1. A) Un sujeto camina en un parque y percibe la escena que se muestra. B) Fragmentación de la realidad externa en el interior del cerebro del sujeto. C) Las células de la corteza

visual están organizadas en columnas que procesan atributos del objeto, en este caso el perro. Cada columna analiza distintos atributos del objeto. Las columnas de células activadas se representan sobresaliendo del resto. (Cortesía de Rodolfo Llinás.)

El problema del enlace no sólo se presenta para el caso de varias modalidades sensoriales entre sí, como el ejemplo que acabamos de considerar, sino para cada modalidad sensorial en particular. Por ejemplo, consideremos únicamente la imagen visual que el sujeto tiene del perro. La pregunta es similar a la del caso del enlace polimodal sensorial: ¿cómo es que la imagen del perro en la escena de la figura III.1A, que es fragmentada por el sistema nervioso en todos sus atributos (forma, color, contraste, movimiento, etc.) para ser analizada, es percibida como *un* perro en su totalidad?

En el caso de las imágenes visuales, sabemos que hay analizadores de forma, color, movimiento, contraste y profundidad, entre otros, que se organizan en columnas de células (fig. III.1C). Así, existen neuronas localizadas en la corteza visual primaria que responden sólo a determinadas orientaciones de una barra que se encuentre en el campo visual del observador (28). Otras células responden a la longitud de una barra (fig. III.2A), y otras a las *determinadas longitudes de una barra* (fig. III.2B); otras responden a movimiento direccional, otras codifican color (49), etc. Más aún, hay células que codifican selectivamente caras de frente y de perfil (fig. III.3). Estas últimas se encuentran localizadas en el surco temporal superior en la corteza infratemporal (15) y su destrucción causa prosopagnosia: la imposibilidad de un individuo de reconocer caras familiares. Cada neurona se encuentra localizada en distintos lugares de la corteza. Parece ser que el “truco” que utiliza el cerebro para reconstruir la imagen fragmentada es el disparo simultáneo, correlacionado en un instante, de todas esas neuronas implicadas en el análisis de los atributos de cada objeto en particular, de manera que la percepción del objeto en cada instante, en este caso del perro en ese instante, sea coherente. Entonces, ver un objeto implica la activación de varias neuronas en diferentes localizaciones del sistema visual de manera correlacionada. El problema del enlace, desde el punto de vista neurobiológico, es entender cómo esas neuronas que analizan distintos atributos del objeto (o de un evento) se activan temporalmente de manera síncrona, es decir, cómo disparan de manera correlacionada, particularmente cuando más de un objeto puede percibirse simultáneamente.

Una hipótesis neurobiológica del enlace es que éste ocurre a consecuencia del disparo correlacionado, cíclico, oscilatorio, de todas las neuronas implicadas en la percepción del objeto. Esta hipótesis fue propuesta en 1981

por Christoph von der Malsburg (48) del Instituto Max Planck de Gotinga y más tarde comenzó a documentarse con datos en el sistema olfativo (23) y más recientemente en la corteza visual, mediante experimentos realizados en gatos por Wolf Singer, Charles Gray y sus colaboradores en Fráncfort (25, 26), y por Reinhard Eckhorn y sus colaboradores (17) en Marburgo. Estos científicos registraron oscilaciones periódicas en la corteza visual, que tienen una frecuencia promedio de alrededor de 40 ciclos por segundo, es decir 40 Hz (rango de 35 a 75 Hz). Estas oscilaciones representan la actividad promedio del disparo correlacionado de las neuronas visuales que se encuentran en la vecindad del electrodo de registro.

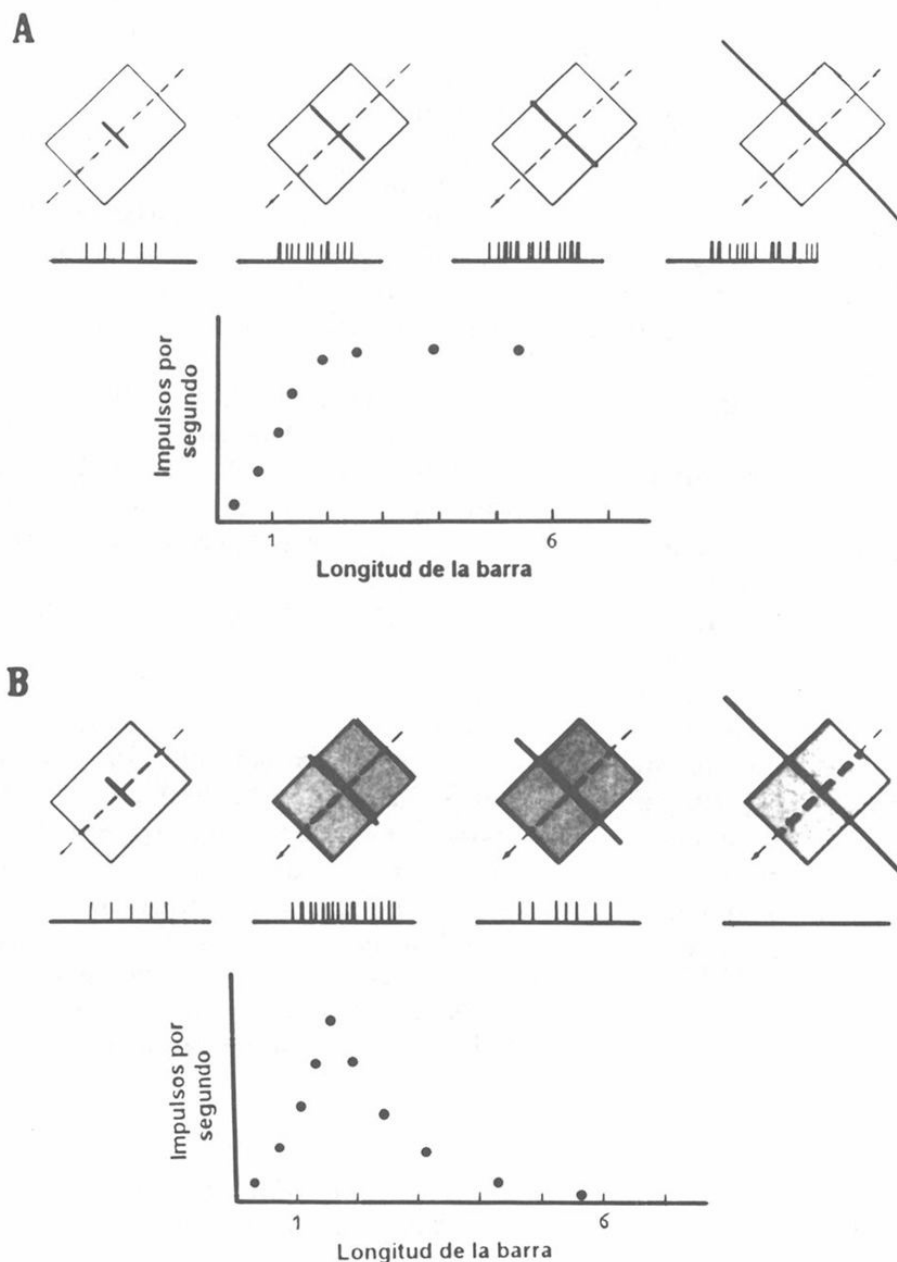


FIGURA III.2. Neuronas de la corteza visual de un primate que responden a cambios en la longitud de

una barra luminosa proyectada en una pantalla. A) El estímulo (rectángulos) consiste en una barra de longitud cambiante. La respuesta de la célula son potenciales de acción en el trazo intermedio que se ven como líneas verticales de frecuencia variable. La duración de los registros es de dos segundos. Los potenciales se registraron con un microelectrodo extracelular. La gráfica muestra el número de impulsos por segundo con respecto a la longitud de la barra. B) Otra neurona que responde a una barra de longitud definida. (Modificado de D. H. Hubel, 1988. *Eye, Brain and Vision*. Freeman and Co.)

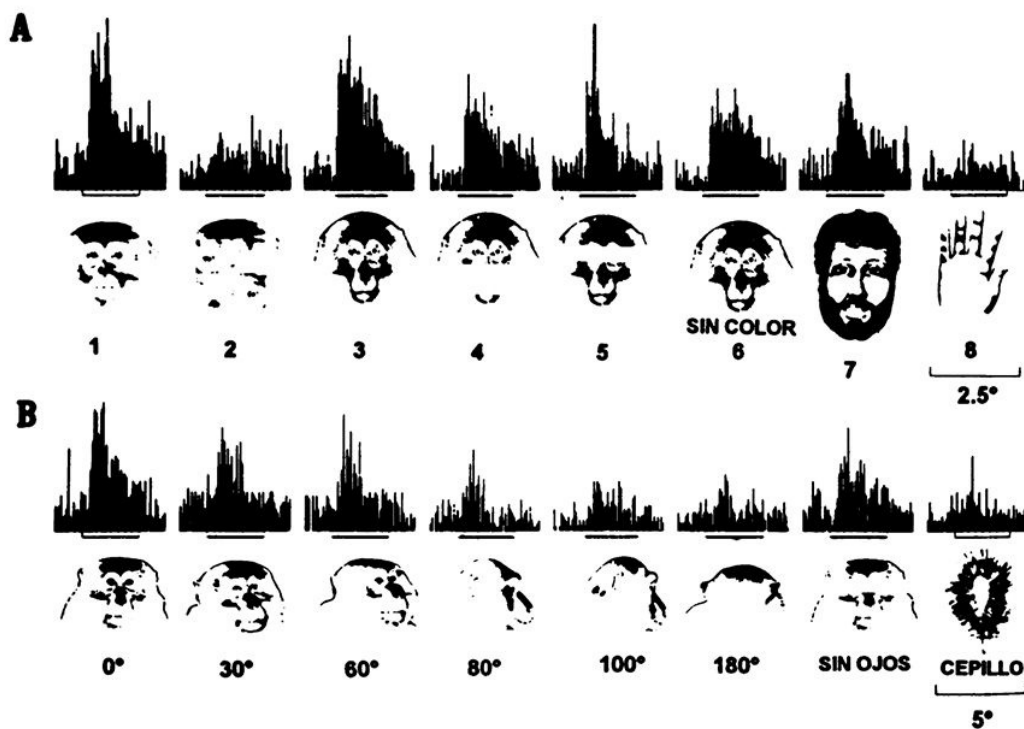


FIGURA III.3. Neuronas que responden selectivamente a caras. Las neuronas estaban localizadas en el surco temporal superior de la corteza inferotemporal de un primate. Sus respuestas ante estímulos se registraron con un microelectrodo extracelular y se graficaron en un histograma de distribución de frecuencias. Los estímulos consistieron en proyecciones, en una pantalla, de unas diapositivas a color con los esquemas que se muestran debajo de cada histograma. A) Neurona que responde bien a dos caras de mono (1 y 3) y una de humano (7). Nótese el efecto en la respuesta de la neurona al eliminar los ojos o las narices o el color. Nótese que la célula responde pobremente a una mano (8). B) Neurona que respondía a la orientación de la cara de un primate. (Modificado de la referencia 15.)

Recordemos que los disparos de cada neurona, cuando se presenta un objeto en el campo visual, son potenciales de acción o impulsos nerviosos “todo o nada” (véase cap. IV), que aparecen en los registros como barras verticales, como en la figura III.4 (trazo inferior), así como en las figuras III.2 y III.3. Cada barra vertical es un potencial de acción. Estos disparos se registran con microelectrodos extracelulares muy finos, que tienen puntas del orden de unas cuantas micras. La suma de los campos eléctricos producidos por cada

potencial de acción produce un potencial macroscópico que puede registrarse con un electrodo más grande, en la vecindad de las neuronas que disparan. Este potencial macroscópico local, o *potencial de campo local*, representa la actividad promedio de las neuronas que disparan en la vecindad del electrodo (fig. III.4, trazo superior). Este potencial de campo local oscila a 40 Hz. Si se utilizan dos electrodos, separados uno del otro por una distancia de unos cuantos milímetros, Singer y sus colaboradores han encontrado que el disparo de las neuronas que registran sendos electrodos está correlacionado y en fase con la oscilación de 40 Hz (20). Esto significa que las neuronas que se encuentran localizadas en distintas áreas de la corteza visual responden al objeto percibido disparando potenciales de acción simultáneamente (fig. III.5).

Los grupos de investigadores alemanes mencionados consideran que las oscilaciones de 40 Hz en la corteza visual son la base neural del enlace. Proponen que el disparo de las neuronas especializadas en analizar cada atributo del objeto percibido se enlaza en el tiempo por medio de un mecanismo que sincroniza el disparo de unas con el de otras. Crick y Koch (12) tomaron esta idea y postularon que las oscilaciones de 40 Hz pueden ser el correlato neural de la conciencia visual. La hipótesis es coherente, susceptible de ser probada, aunque circunscrita al sistema visual. Su mayor limitante es que no explica el problema del enlace cuando tenemos percepciones sensoriales polimodales. Además deja pendiente otro problema: ¿cómo y quién sincroniza el disparo de las neuronas implicadas en la percepción de un objeto, que se encuentran localizadas en distintas áreas cerebrales? Una posible respuesta a estas dudas viene de otra hipótesis que engloba a las anteriores y de algunas observaciones que comienzan a sustentarla. Se trata de lo que aquí llamaré la hipótesis de Llinás y su grupo, del Departamento de Fisiología y Neurociencias del Centro Médico de la Universidad de Nueva York. Ellos consideran que el cerebro es un sistema cerrado capaz de generar sus propios ritmos basado en las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas que lo componen, así como de sus conexiones. En este sentido el sistema nervioso central es un sistema emulador de la realidad y los parámetros de esa “realidad” son delineados por los sentidos (34). La conclusión es que las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas, así como los eventos dinámicos resultantes de sus conexiones, producen estados resonantes globales del cerebro que son la base funcional del enlace y de la conciencia (36). Veamos qué significa esto y en qué se basan estas aseveraciones.

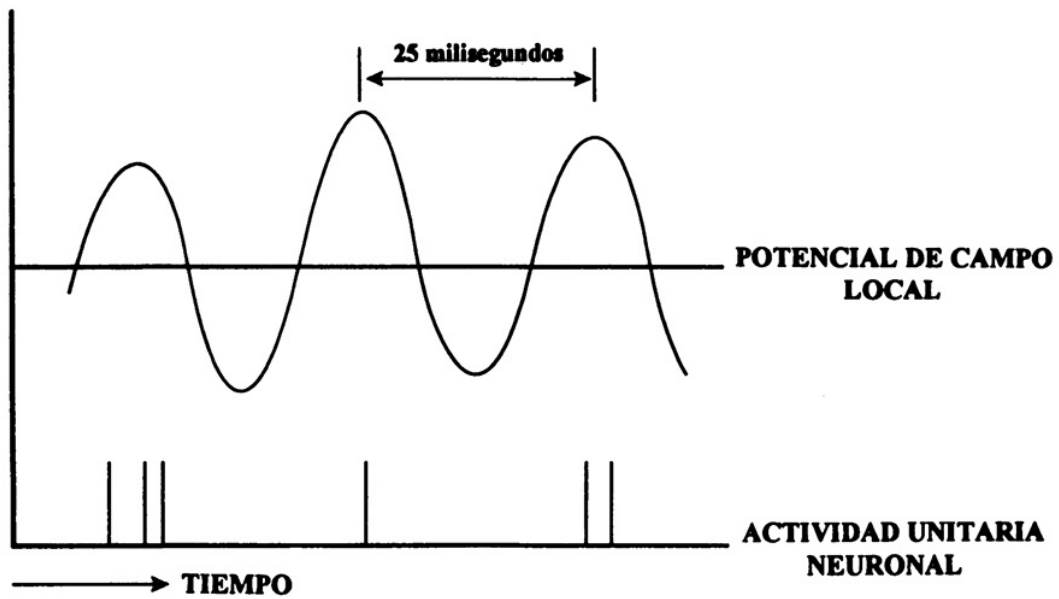


FIGURA III.4. Figura que ilustra cómo algunas neuronas disparan a un ritmo de 40 Hz. A 40 Hz la oscilación se repite cada 25 milisegundos. La curva superior representa el potencial de campo local, registrado con un macroelectrodo. Este potencial representa la actividad promedio de muchas neuronas. Las líneas verticales en el trazo inferior son los potenciales de acción disparados por una sola neurona. (Modificado de la referencia 11.)

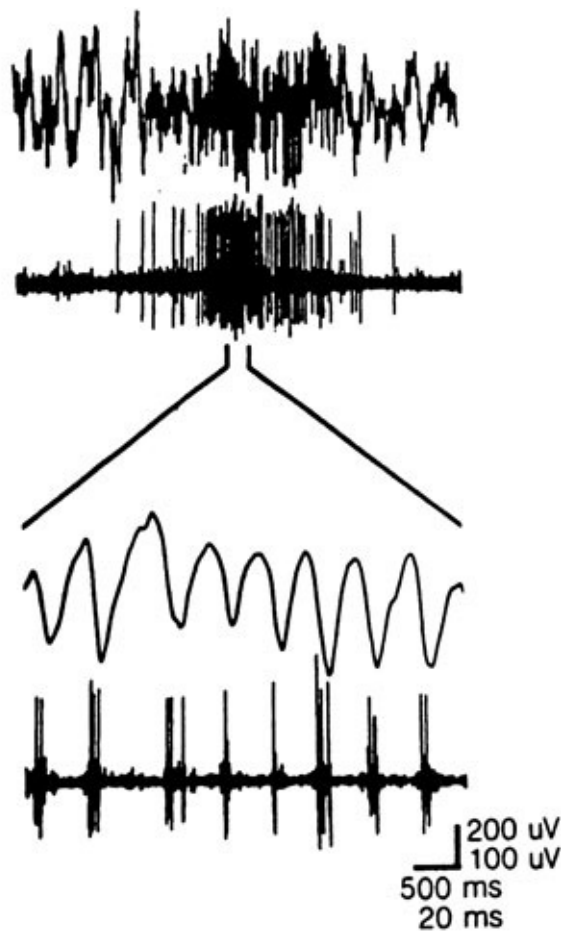


FIGURA III.5. *Potencial de campo local (trazo superior) y actividad multiunitaria, es decir, de varias neuronas (segundo trazo), registrados con un electrodo localizado en el área visual V1 de un gato adulto, en respuesta a una barra luminosa que se mueve a través del campo visual del animal. El tercero y cuarto trazos corresponden a segmentos del primero y del segundo respectivamente, expandidos en el tiempo. Nótese la presencia de oscilaciones rítmicas (35-45 Hz). La actividad multiunitaria ocurre en fase con el pico de la negatividad del potencial de campo local. (Modificado de la referencia 26.)*

La primera observación relevante en este contexto es que las neuronas en cualquier parte de la corteza cerebral son capaces de oscilar a 40 Hz, debido a sus propiedades eléctricas intrínsecas. Quiere decir que el sistema puede oscilar a esta frecuencia a nivel celular, multicelular y en varias regiones de la corteza. La segunda observación crucial se ha realizado por medio de la técnica de magnetoencefalografía, que permite registrar los pequeños campos magnéticos que producen las corrientes de las neuronas activadas en diferentes áreas del cerebro, por medio de 37 sensores magnéticos dispuestos alrededor de la cabeza de un sujeto. Con esta técnica se ha observado que durante la ejecución de actos cognitivos o durante la estimulación sensorial, o durante las ensoñaciones (durante el sueño de movimientos oculares rápidos) se presenta una actividad oscilatoria coherente en todas las áreas de la corteza cerebral, con una frecuencia de 40 Hz. Esta actividad coherente en distintas áreas corticales sugiere la existencia de una causa común, un sistema sincronizador cortical. Dado que toda la corteza cerebral se conecta con el tálamo de manera recíproca, se ha postulado que las oscilaciones pueden sincronizarse por interacciones sinápticas recíprocas entre los núcleos intralaminares del tálamo y las diferentes áreas de la corteza. De hecho, las neuronas talámicas también muestran las oscilaciones de 40 Hz y los núcleos intralaminares forman anatómicamente una especie de media luna que recibe y emite conexiones de y hacia toda la corteza cerebral, formando una especie de abanico frontocaudal (fig. III.6).

Más interesante aún, los estudios con magnetoencefalografía muestran que la oscilación de 40 Hz se genera primero en las regiones corticales frontales y luego en las caudales, es decir, las oscilaciones se van desfasando rostrocaudalmente, de tal manera que el cerebro se comporta como si tuviese un sistema de rastreo, un *scanning system*, que recorre toda la corteza cerebral en dirección rostrocaudal cada 12.5 milésimas de segundo. Este *scan* rostrocaudal se genera secuencialmente en circuitos recurrentes entre diferentes áreas de la corteza y los núcleos intralaminares talámicos como se ilustra en las figuras III.7 y III.8, de tal manera que enlaza toda la información sensorial en un instante de 12.5 ms. Más interesante aún, este valor (12.5 ms)

corresponde al *quantum de conciencia* estimado de estudios psicofísicos de la vía auditiva (32). Esto es, en el caso de la vía auditiva, que es la vía sensorial que tiene el mayor poder discriminatorio entre dos estímulos aplicados en secuencia temporal, los estímulos tienen que estar separados uno del otro por un intervalo de tiempo de 12.5 ms, para ser percibidos como dos estímulos. Si el segundo estímulo se aplica a intervalos menores de 12.5 ms, no lo discriminamos del primero, es decir, los dos estímulos son percibidos como uno solo.

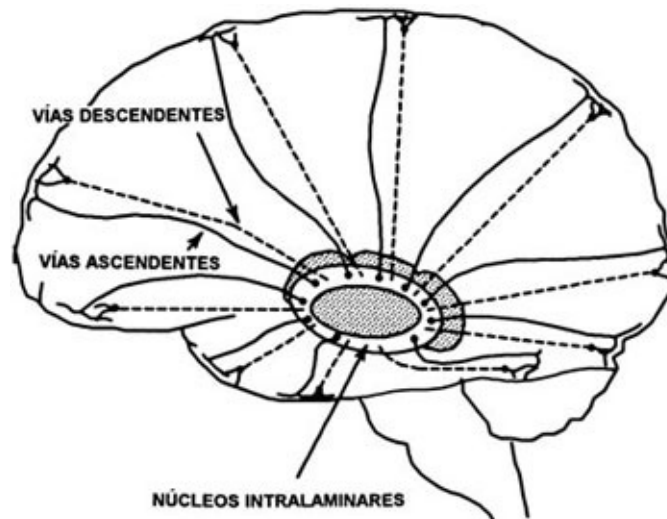


FIGURA III.6. Esquema que representa el abanico de conexiones recíprocas entre los núcleos intralaminares del tálamo y distintas áreas de la corteza cerebral. Las vías corticotalámicas se representan con líneas interrumpidas.

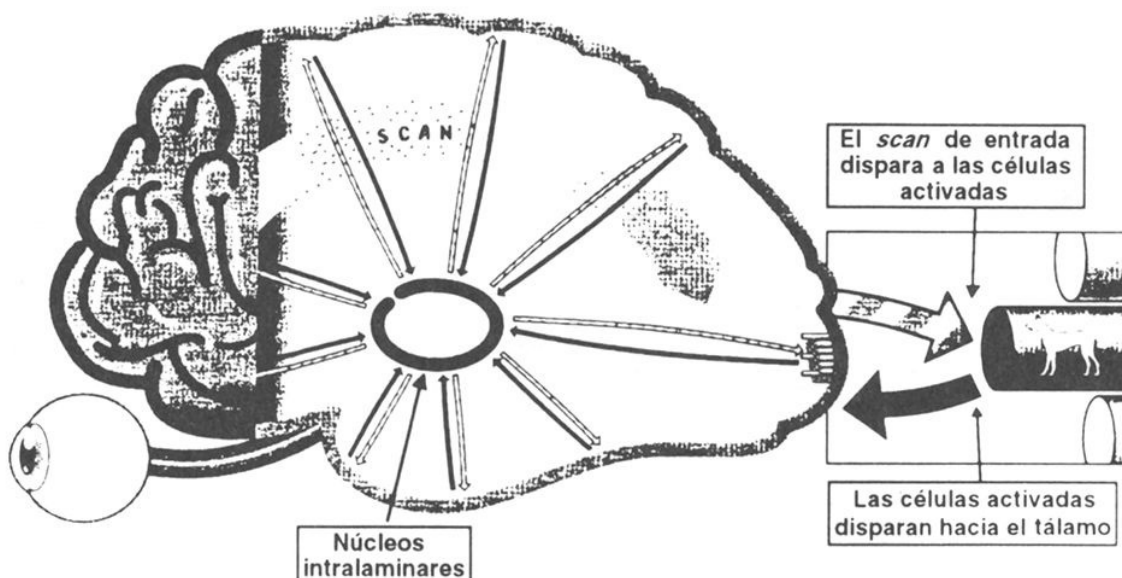


FIGURA III.7. Mecanismo de rastreo córtico-tálamo-cortical. Las conexiones corticotalámicas se representan por las flechas negras. La dirección rostrocaudal del rastreo (scan) se indica claramente. El recuadro de la derecha esquematiza lo que sucede con una columna de células activada por uno de

los atributos del perro que está viendo el sujeto de la figura III.1. (Cortesía de Rodolfo Llinás.)

Volvamos a nuestro ejemplo de lo que sucede dentro del cerebro del sujeto que va caminando plácidamente por un parque en una mañana primaveral y que se muestra en la figura III.1A-C. Lo que sucede en la corteza visual (fig. III.1) es ahora amplificado en el recuadro de la figura III.7 para poder apreciar los detalles funcionales. En cada ciclo, el sistema de rastreo sincroniza el disparo de todas las células que están activadas, es decir, las células que están registrando algún atributo del perro. Entonces, las células corticales sincronizadas disparan de manera coherente y el mensaje se conduce hacia el tálamo. Cuando, por ejemplo, el perro se mueve, ciertas neuronas corticales dejan de activarse y no responden al *scan* talámico. Todas las respuestas recibidas por el tálamo dentro de cada ciclo son enlazadas formando una sola imagen, un momento o *quantum* de conciencia. El proceso es discreto, discontinuo, y sin embargo percibimos el mundo externo de manera unificada, como un continuo en el tiempo. Es decir, las imágenes se crean una tras otra tan rápido que las percibimos como si fueran analógicas y no digitales, en un continuo, como sucede en una película cinematográfica. Quiere decir que las imágenes procedentes de todos los sentidos se enlazan, no en un lugar en el cerebro (no existe ni una pantalla ni un observador interno), sino en el tiempo, que es determinado por la frecuencia del rastreo y por las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas. La conciencia, de acuerdo con esta teoría, dice Llinás, “es el diálogo entre el tálamo y la corteza cerebral, modulado por los sentidos”.

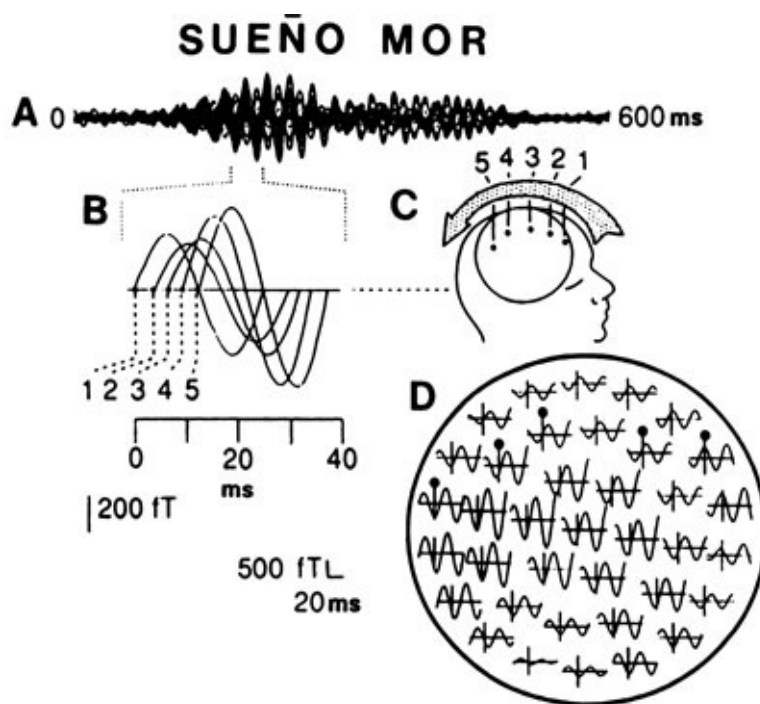


FIGURA III.8. Desfasamiento rostrocaudal de la oscilación de 40 Hz registrado con un magnetoencefalógrafo en un sujeto dormido, durante la fase de movimientos oculares rápidos (MOR), es decir, mientras el sujeto soñaba. El trazo superior (A) muestra la activación sincrónica de los 37 canales de registro durante un periodo de 600 milisegundos. La oscilación en la parte izquierda del trazo (A) se expandió en el tiempo en el trazo (B), que muestra cinco registros obtenidos de cinco sitios distintos del cráneo del sujeto, como se muestra en (C). Nótese el desfasamiento de los registros en las diferentes localizaciones rostrocaudales. Entre el punto 1 y el 5 hay un desfase de 12.5 milisegundos. (D) muestra todos los trazos obtenidos durante el mismo instante por los 37 canales. fT, femtotesla. (Modificado de la referencia 36.)

EL PROBLEMA “DURO” Y LA NATURALEZA “EMERGENTE” DE LA CONCIENCIA

La primera pregunta que uno se hace al examinar las teorías neurobiológicas como la de Crick y Koch o la de Llinás es: ¿si pudiésemos hacer una biomáquina que reprodujera todas las propiedades del cerebro, incluido desde luego todo lo que acabamos de ver acerca del sistema tálamocortical, esta máquina tendría conciencia? Formulada en otras palabras esta pregunta es equivalente a: ¿es la conciencia un fenómeno reductible? La respuesta a estas preguntas es que *por el momento* no es posible construir una máquina con conciencia, pero eso no quiere decir que la conciencia no sea reductible, simplemente pone en evidencia nuestra ignorancia acerca del funcionamiento del sistema nervioso, acerca del cual necesitamos saber mucho más. Hoy se han podido construir redes neuronales informáticas que pueden realizar un gran número de funciones mentales (9, 10), lo cual era inimaginable hace unas cuantas décadas.

El joven filósofo David Chalmers (6, 7) divide el problema de la conciencia en dos: el “fácil” y el “duro”. El “fácil”, según él, puede resolverse por las neurociencias, mientras que el “duro”, el carácter privado, subjetivo e individual de la conciencia es, según él y muchos otros filósofos, irreductible y por lo tanto inaccesible al estudio neurocientífico. El problema duro consiste en ofrecer una explicación completa de la manera en que las experiencias subjetivas *emergen* de los procesos neuronales. Negar en esta etapa la posibilidad de que las neurociencias puedan resolver este problema es una negación *a priori*, que no se justifica y lo único que hace es entorpecer el progreso del estudio neurocientífico del problema.

Muchos neurocientíficos, incluido quien esto escribe, consideramos que las funciones mentales, la conciencia entre ellas, son *propiedades emergentes* del sistema nervioso. El término emergente aquí no tiene ninguna connotación mística, religiosa, milagrosa o esotérica, simplemente significa que la

conciencia es una propiedad del sistema como un todo y no de las partes que lo constituyen, así como el movimiento de un coche no es una propiedad del carburador; sin embargo, éste es un componente esencial del motor sin el cual no hay movimiento. Entender el funcionamiento del carburador es esencial pero no suficiente para entender cómo se mueve el coche. Nadie puede pensar hoy día que no podamos ofrecer una explicación completa del movimiento de un coche. El concepto de *propiedades emergentes* en su acepción filosófica, no científica, se define como aquellas propiedades de un sistema que *no pueden predecirse o entenderse* a partir del conocimiento de las partes que componen al sistema. Es decir, los fenómenos emergentes son, desde la perspectiva filosófica, impredecibles e irreductibles. En mi opinión, esta visión filosófica es una manera elegante de enmascarar nuestra ignorancia.

A mi modo de ver, las propiedades emergentes de la filosofía no existen más que en la mente y en los libros de los filósofos. Hablar de propiedades emergentes desde la mira filosófica es sinónimo de ignorancia de las propiedades del sistema, de los componentes que lo forman así como de sus interacciones peculiares. Lo emergente en su connotación filosófica sólo implica ignorancia transitoria. Es decir, el que una propiedad sea considerada como emergente desde el punto de vista filosófico depende realmente del nivel de conocimiento científico que se tenga de la naturaleza de las partes del sistema y de las interacciones que ocurren entre las partes constitutivas de dicho sistema. Desde el punto de vista científico las propiedades emergentes son aquellas propiedades de un sistema que no pueden predecirse *obviamente* a partir del conocimiento de las partes que lo componen. Por ejemplo, la vida celular, que es una propiedad de la materia organizada de un modo específico, es un fenómeno fisicoquímico que entendemos. Otro ejemplo es el agua, un compuesto líquido que resulta de la interacción de dos gases, hidrógeno y oxígeno. Hace años el agua y la vida celular eran entes irreductibles, hoy ya no lo son gracias a la ciencia. El matemático John Casti (5) define intuitivamente lo emergente como una propiedad *sorprendente* que resulta de las interacciones complicadas y difíciles (no imposibles) de entender entre los componentes que forman el sistema. Recordemos que sólo nos “sorprende” aquello que no conocemos o entendemos. Si se adopta la actitud emergentista filosófica no hay necesidad de estudiar el cerebro para entender la conciencia, pues de nada sirve este conocimiento para explicar la naturaleza de ésta. Las teorías neurocientíficas de la conciencia intentan reducir los fenómenos mentales a fenómenos neurales. Es decir, los fenómenos mentales son fenómenos cerebrales.

Existe un prominente filósofo, John Searle (44) de la Universidad de

Berkeley, que sin ser un dualista cartesiano a la antigua, rechaza las aspiraciones reduccionistas de la neurociencia moderna. Este filósofo sostiene, a diferencia de los antirreduccionistas de antaño, que si bien los fenómenos mentales son estados característicos del cerebro, no son, en sí mismos, estados físicos del cerebro. Para Searle el cerebro “produce” la conciencia. Paul Churchland (9) ha hecho una incisiva crítica a la posición criptodualista del filósofo de Berkeley mediante un ejemplo de termodinámica elemental: decir que el cerebro causa la conciencia es equivalente a decir que la vibración molecular *causa* calor, siendo que el calor es vibración molecular.

En conclusión, muchos neurocientíficos creemos que el estudio de la conciencia es un problema científico. No hay justificación —dice Francis Crick— para pensar que sólo los filósofos puedan tratar el problema.

El rendimiento de los filósofos ha sido tan pobre en los últimos 2000 años —continúa Crick— que harían mejor en mostrar cierta modestia, más que la actitud de superioridad y soberbia que comúnmente adoptan. Nuestras ideas preliminares acerca del funcionamiento del cerebro ciertamente necesitan completarse. Espero —continúa— que cada vez más filósofos conozcan más sobre el cerebro para que sugieran ideas acerca de cómo funciona; sin embargo, deben también aprender a abandonar sus mimadas teorías, cuando la evidencia de la ciencia les demuestra que están erradas, de otra forma se exponen a hacer el ridículo.

La naturaleza material del fenómeno de la conciencia no disminuye en nada al hombre. Por ser material, la conciencia no deja de ser un fenómeno maravilloso.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la ayuda del señor Raúl Cardoso en la preparación de algunas ilustraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andreasen, N. C., Arndt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O’Leary, D., Ehrhardt, J. C. y Yuh, W. T. C. (1994). “Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging”. *Science* 266: 294-298.
2. Bunge, M. (1980). *The mind-body problem. A psychobiological approach*. Pergamon Press. Oxford.
3. Bynum, W. F., Browne, E. J. y Porter, R. (1981). *Dictionary of the history of science*. The Macmillan Press. Londres.
4. Calderón de la Barca, P. (1951). *La vida es sueño*. En: *Obras completas*. Vol. 1, pp. 221-255. Aguilar. Madrid.

5. Casti, J. L. (1994). *Complexification*. Harper Collins. Nueva York.
6. Chalmers, D. J. (1995). "The Puzzle of Conscious Experience". *Scientific American* 273: 80-86.
7. Chalmers, D. J. (1996). *The Conscious Mind: in Search of a Fundamental Theory*. Oxford University Press.
8. Churchland, P. M. (1988). *Matter and consciousness*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.
9. Churchland, P. M. (1995). *The engine of reason, the seat of soul*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.
10. Churchland, P. S. y Sejnowski, T. J. (1992). *The computational brain*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.
11. Crick, F. (1994). *The Astonishing hypothesis. The scientific search for the soul*. Crales Scribner's Sons. Nueva York.
12. Crick, F. y Koch, C. (1990). "Towards a neurobiological theory of consciousness". *Seminars in the Neurosciences* 2: 263-275.
13. Damasio, A. R. (1994). *Descart's error. Emotion, reason and the human brain*. Putnam. Nueva York.
14. Dennett, D. C. (1991). *Consciousness explained*. Little, Brown and Company. Boston. Traducción al español: *La conciencia explicada*. Paidós. Barcelona. 1995.
15. Desimone, R. (1991). "Face selective cells in the temporal cortex of monkeys". *Journal of Cognitive Neuroscience* 3: 1-24.
16. Eccles, J. C. (1966). *Brain and conscious experience*. Springer-Verlag. Berlín.
17. Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M. y Reitboeck, H. J. (1988). "Coherent oscillations: a mechanisms of feature linking in the visual cortex?" *Biological Cybernetics* 60: 121-130.
18. Edelman, G. M. (1989). *The Remembered Present. A Biological Theory of Consciousness*. Basic Books. Nueva York.
19. Edelman, G. M. (1992). *Bright air, brilliant fire. On the matter of the mind*. Basic Books. Harper Collins. Nueva York.
20. Engel, A. K., Kreiter, A. K., König, P. y Singer, W. (1991). "Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6048-6052.

21. Fernández-Guardiola, A. (1979). *La conciencia*. Trillas. México.
22. Flanagan, O. (1992). *Consciousness reconsidered*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.
23. Freeman, W. J. (1988). "Nonlinear neural dynamics in olfaction as a model for cognition". En: E. Basar (comp.). *Dynamic of sensory and cognitive processing by the brain*. Springer-Verlag. Berlín, pp. 19-29.
24. Globus, G., Maxwell, G. y Savodnik, I. (1976). *Consciousness and the brain. A scientific and philosophical inquiry*. Plenum Press. Londres.
25. Gray, C. M., König, P., Engel, A. K. y Singer, W. (1989). "Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties". *Nature* 338: 334-337.
26. Gray, C. M. y Singer, W. (1989). "Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 1698-1702.
27. Hameroff, S. R., Kaszanka, A. W. y Scott, A. C. (1996). *Toward a Science of Consciousness*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.
28. Hubel, D. H. y Wiesel, T. N. (1962) "Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex". *J. Physiol.* 160: 106-154.
29. Jackson, F. (1982) "Epiphenomenal qualia". *Philosophical Quarterly* 32: 127-136.
30. Jaynes, J. (1976). *The origin of consciousness in the breakdown of the bicameral mind*. Houghton Mifflin Co. Boston. Traducido al español como "El origen de la conciencia en la ruptura de la mente bicameral". Fondo de Cultura Económica. México. 1976.
31. Joliot, M., Ribary, U. y Llinás, R. (1994). "Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11748-11751.
32. Kristofferson, A. B. (1984). "Quantal and deterministic timing in human duration discrimination". *Ann. NY Acad. Sci.* 423: 3-15.
33. Llinás, R. (1994). "Que el vivir sólo es soñar. Una conversación con Rodolfo Llinás". (E. Soto, A. Ortega, R. Vega, E. Salceda). *Elementos* 3: 3-15.
34. Llinás, R. y Paré, D. (1991). "Of dreaming and wakefulness". *Neuroscience* 44: 521-535.
35. Llinás, R. y Ribary, U. (1993). "Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2078-2081.
36. Llinás, R., Ribary, U., Joliot, M. y Wang, X.-J. (1994). "Content and context in temporal thalamocortical binding". En: G. Buzsáki *et al.* (comp.). *Temporal Coding in the Brain*. Springer-

Verlag, Berlín, pp. 251-272.

37. Mountcastle, V. B. (1974). "Sleep, wakefulness, and the conscious state: Intrinsic regulatory mechanisms of the brain". En: *Medical Physiology*, vol. 1. V. B. Mountcastle (comp.) St. Louis: C. V. Mosby Co., pp. 254-281.
38. Nagel, T. (1974). "What is like to be a bat?" *Philosophical Review* 83: 435-450.
39. Penfield, W. (1958). *The excitable cortex in consciuos man*. Liverpool University Press.
40. Penfield, W. y Roberts, L. (1959). *Speech and brain-mechanisms*. Princeton University Press. Nueva Jersey.
41. Posner, M. I. y Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. Scientific American Library. Freeman. Nueva York.
42. Priest, S. (1991). *Teorías y filosofías de la mente*. Cátedra. Madrid.
43. Ribary, U., Ioannides, A. A., Singh, K. D., Hasson, R., Bolton, J. P. R., Ladop, F., Mogilner, A. y Llinás, R. (1993). "Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 11037-11041.
44. Searle, J. R. (1994). *The rediscovery of the mind*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.
45. Searle, J. R. (1996a). "El misterio de la conciencia". *Vuelta* 231: 14-24.
46. Searle, J. R. (1996b). "El misterio de la conciencia". (Segunda parte). *Vuelta* 232: 13-16.
47. Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootoonk, S., Seward, J., McKenna, P., Chua, S. E., Schorr, L., Jones, T. y Frackowiak, R. S. J. (1995). "A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia". *Nature* 378: 176-179.
48. Von der Malsburg, C. y Schneider, W. (1986). "A neural cocktail party processor". *Biological Cybernetics* 54: 29-40.
49. Zeki, S. (1993). *A Vision of the Brain*. Blackwell Scientific Publications. Cambridge. Massachusetts.

IV. LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO Y SUS SISTEMAS DE ORGANIZACIÓN

FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ-LEEFMANS

EL SISTEMA nervioso representa el último término de la evolución de la materia viva y la máquina más compleja que nos ofrece la naturaleza. De sus componentes y de la forma específica en la que éstos se organizan e interactúan, emergen propiedades tan sorprendentes como la percepción, la memoria, el lenguaje, la cognición, la ideación y las emociones; en una palabra, la mente, así como la función mental más compleja desde el punto de vista evolutivo: la conciencia. El sistema nervioso es un biosistema tan extraordinariamente complejo que con frecuencia se oyen declaraciones de místicos y oscurantistas afirmando que es imposible conocer su funcionamiento y que fenómenos tales como la conciencia son imposibles de ser explicados en términos neurobiológicos. Sin embargo, el extraordinario avance de las neurociencias en el siglo xx, particularmente en la segunda mitad, puso en evidencia lo estrecho y erróneo de este punto de vista tradicional y precientífico.

El tejido nervioso, del cual están formados órganos como el cerebro y la médula espinal, está constituido, al igual que cualquier otro tejido, por células. Se trata, desde luego, de células muy especializadas pero cuyas funciones pueden analizarse, al fin y al cabo, con los métodos de la ciencia con los que se han estudiado otros órganos y sistemas biológicos. Por ejemplo, hoy por hoy, utilizando estrategias y concepciones reduccionistas estamos en condiciones de explicar cómo nuestras experiencias sensoriales se generan en la corteza cerebral. El olor de una guayaba, el sonido de un oboe, el sabor de un durazno o los colores de una puesta de sol se encarnan en el vasto coro de neuronas del cerebro, encerrado en ese estuche óseo que Octavio Paz elegantemente ha llamado la iglesia de nuestro cráneo (29).

¿DE QUÉ ESTÁ HECHA LA MATERIA DEL CEREBRO?

Dos tipos característicos de células forman el tejido nervioso: las neuronas y las células gliales. Tanto desde el punto de vista anatómico como del bioquímico, las neuronas son células especializadas en captar, integrar, conducir, transmitir y procesar la información contenida en las señales químicas, como los neurotransmisores, y en las eléctricas, como son los potenciales de acción (impulsos nerviosos) y los potenciales sinápticos. Se estima que el cerebro humano, sin contar al cerebelo, consta de 10^{11} neuronas, que es aproximadamente el número de estrellas de nuestra galaxia. Además,

se calcula que en el cerebro de los vertebrados hay, por cada neurona, de 10 a 50 células gliales, de cuyas funciones nos ocuparemos más adelante.

“LAS GALAXIAS CIRCULAN EN TUS NEURONAS...” (29)

Las funciones del sistema nervioso, como el procesamiento de la información sensorial recogida del mundo que nos circunda (nuestro afuera), la de nuestro mundo interno (nuestro adentro), la conciencia, las respuestas motrices y emocionales, el aprendizaje, la imaginación y la memoria, se llevan a cabo en y por circuitos constituidos por neuronas. Cada neurona recibe señales de otras neuronas o de receptores sensoriales y las procesa, emitiendo a su vez señales de salida que son transmitidas a otras neuronas. La zona de contacto entre dos neuronas, a través de la cual las señales son transmitidas de una célula a otra, se designa con el nombre de *sinapsis*, término derivado de un vocablo griego que significa conectar. El término fue introducido a finales del siglo XIX por el neurofisiólogo británico Charles Scott Sherrington para nombrar un concepto anatomofuncional que había sido introducido por el famoso neurobiólogo español Santiago Ramón y Cajal a partir de sus clásicas observaciones histológicas en cerebros de vertebrados jóvenes o en etapas embrionarias (4). Cajal estableció que el tejido nervioso está constituido por unidades discretas, las neuronas o células nerviosas y las células gliales. Cada célula nerviosa, con su cuerpo nucleado y todas sus prolongaciones, es decir dendritas y axón, constituye una unidad morfológica y funcional independiente. El tejido nervioso es un conglomerado de células organizadas y no una red citoplásmica continua, como se creía en el siglo XIX y principios del XX. Entonces, las neuronas se comunican unas con otras sin perder su individualidad anatómica, por medio de sinapsis. Se calcula que en el cerebro humano el número de sinapsis que conectan unas neuronas con otras es de 10^{14} , cada una de las cuales puede presentar distintos estados dinámicos que van desde la transmisión uno a uno, rígida e inmodificable, hasta complicados cambios plásticos que le confieren memoria al sistema, como se verá en el capítulo XI. Cada sinapsis puede presentar distintos grados de eficacia y plasticidad. Suponiendo conservadoramente que cada contacto sináptico pueda tener uno de 10 grados de eficacia, Churchland y Sejnowski (7) estiman que el número total de posibles configuraciones sinápticas funcionales distintas que el cerebro puede tener es de $10^{100\ 000\ 000\ 000\ 000}$. Compárese esta cifra con la medida de sólo 10^{87} metros cúbicos en la que se estima el volumen del universo astronómico entero.

La articulación entre cada fibra nerviosa motriz y cada fibra muscular estriada constituye también una sinapsis. De hecho, la mayor parte de lo que

sabemos acerca de la fisiología de la transmisión sináptica en el sistema nervioso de los vertebrados proviene de estudios realizados en la unión neuromuscular por Paul Fatt, José del Castillo, Bernard Katz y Ricardo Miledi (fig. IV.1). Estos estudios se encuentran resumidos en excelentes libros y monografías (17, 1, 28, 15, 37).



FIGURA IV.1. El profesor Ricardo Miledi (izquierda) y el profesor Sir Bernard Katz, cuyos trabajos en la unión neuromuscular sentaron las bases del modelo vigente de sinapsis química. Aquí se encuentran a la entrada del estacionamiento del University College London, en 1980. (Foto del autor.)

DE CÓMO SE COMUNICAN ENTRE SÍ LAS CÉLULAS NERVIOSAS

En el sistema nervioso las neuronas se organizan formando redes, pero entre las diferentes unidades celulares no existe, como hemos visto, ningún signo de continuidad. En el sistema nervioso de los vertebrados y en una gran parte de las sinapsis de los invertebrados, la transmisión de las señales a través de las sinapsis se realiza principalmente mediante la liberación, desde las terminales nerviosas de la neurona presináptica, de una sustancia química conocida como *neurotransmisor*. Se han identificado más de 20 tipos de neurotransmisores. La liberación ocurre como consecuencia de una despolarización de la membrana plasmática de las terminales sinápticas, producida por la invasión total o parcial de un impulso nervioso, que resulta en la apertura de canales permeables a iones calcio (Ca^{2+}). Estos canales están constituidos por proteínas especializadas que se encuentran enclavadas en el espesor de la membrana plasmática, que se comportan como poros que tienen una compuerta que permite, o impide, el acceso de iones a través de su luz. La cinética de cierre y apertura de estos canales de Ca^{2+} está gobernada por el campo eléctrico a través de la membrana, es decir, por la magnitud del voltaje que exista a través de la membrana plasmática. Cuando la membrana se

despolariza, esto es, cuando la diferencia de voltaje entre el interior y el exterior disminuye, la compuerta que forma parte integral de cada canal se abre dejando pasar Ca^{2+} . El neurotransmisor se encuentra contenido en vesículas formadas por membrana de la misma naturaleza que la membrana plasmática. La entrada de Ca^{2+} a la terminal desencadena una serie de procesos bioquímicos que culminan con la *exocitosis*, es decir, la fusión de las vesículas a la membrana plasmática y la expulsión de su contenido hacia el exterior de la terminal nerviosa de la neurona presináptica (figs. IV.2 y IV.3). Una vez liberado, el neurotransmisor difunde a través del espacio que separa a las dos membranas, es decir, la de la neurona presináptica y la de la postsináptica. A este espacio se le conoce como *hendidura intersináptica*. Entonces el transmisor llega a la membrana plasmática de la neurona postsináptica donde actúa sobre *receptores* específicos. Estos receptores son moléculas de naturaleza proteínica, enclavadas en la membrana plasmática, que reconocen con gran especificidad a cada sustancia transmisora. La reacción entre las moléculas de neurotransmisor y las de receptor consiste en complejos y variados cambios químicos que resultan en un aumento en la permeabilidad de la membrana a ciertos iones, a saber, átomos con carga eléctrica. Esto tiene como resultado un flujo de corriente iónica a través de la membrana, lo que significa entonces el flujo de carga eléctrica, es decir, el flujo de una corriente que constituye la señal eléctrica en el elemento postsináptico. El flujo de iones ocurre a través de canales especializados, similares al que ya describimos para el caso del Ca^{2+} . En términos generales los canales son proteínas que forman poros que tienen una compuerta que se abre o se cierra, permitiendo o impidiendo el paso de iones a través de la membrana. La cinética de cierre y apertura de la compuerta puede estar gobernada por el campo eléctrico a través de la membrana, como ya describimos para el caso de los canales de Ca^{2+} de las terminales sinápticas, o por una reacción química entre las moléculas del transmisor y el canal, o por moléculas de “segundos mensajeros” y el canal (*vide infra*). En estos canales activados por sustancias químicas (neurotransmisores o segundos mensajeros) la activación puede ocurrir por acoplamiento directo o indirecto con el receptor, como se verá más adelante. La cinética de los cambios conformacionales que se producen en los canales iónicos, sea por el campo eléctrico o por moléculas de neurotransmisores o segundos mensajeros, comparte muchas propiedades con la de las enzimas (12, 13). Las proteínas de las que están constituidos los canales sufren cambios conformacionales de tal manera que pueden presentar varios estados funcionales; por ejemplo, en el estado abierto permiten el flujo de iones, a diferencia del estado cerrado. Hoy día se conocen más de 100 tipos y subtipos de receptores y más de una

veintena de canales iónicos.

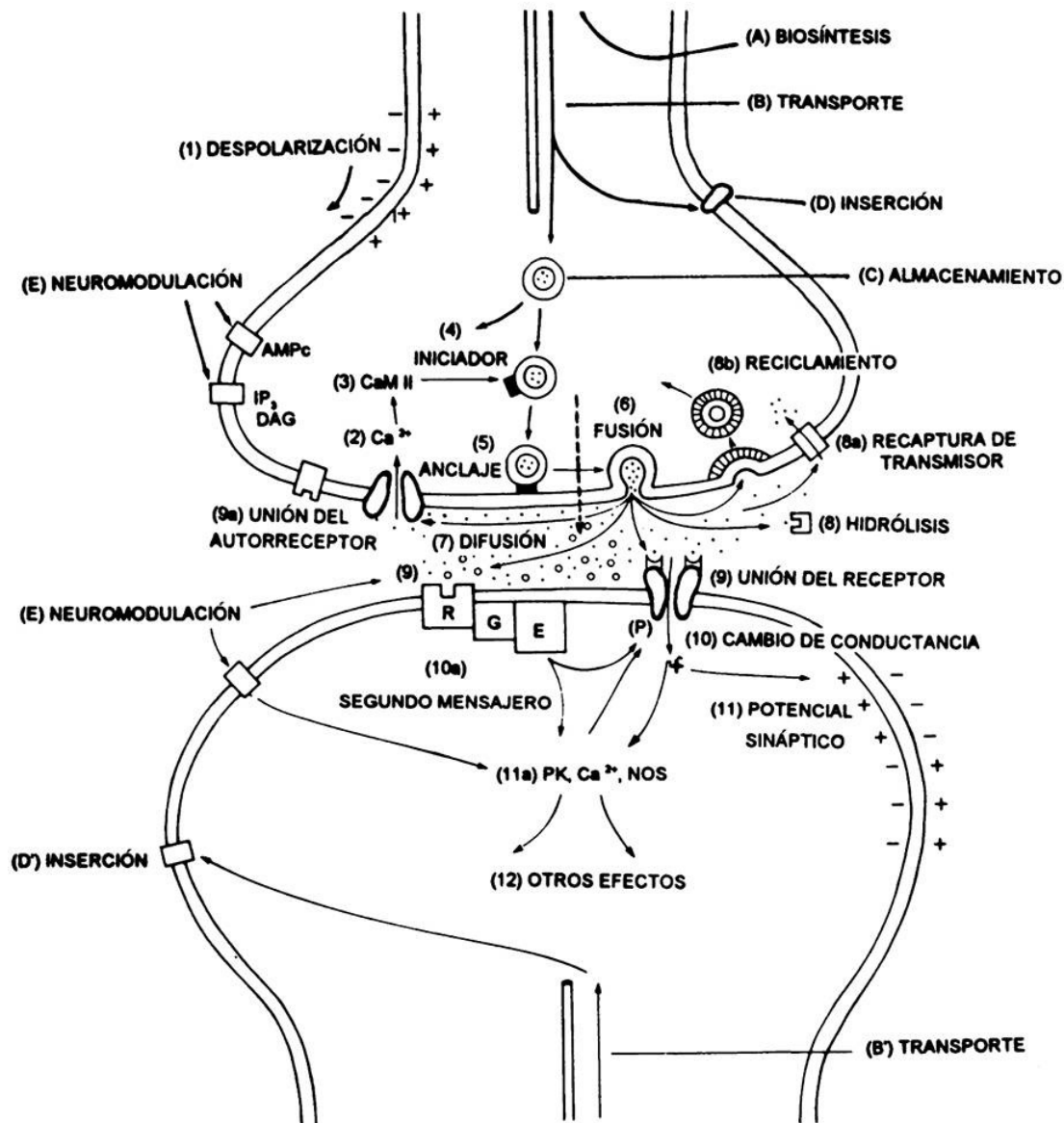


FIGURA IV.2. Esquema que representa los eventos que ocurren en una sinapsis química. A-E son las etapas de síntesis, transporte y almacenamiento de neurotransmisores y neuromoduladores; inserción de canales iónicos o receptores en la membrana y efectos neuromoduladores (1-12). Abreviaturas: IP_3 , trifosfato de inositol; CaM II, proteína cinasa dependiente de calmodulina; PK, proteína cinasa; R, receptor; G, proteína G; E, efector. (Reproducido de la referencia 37.)

Una vez que el neurotransmisor ha sido secretado es destruido por enzimas altamente específicas presentes en la hendidura intersináptica o es recapturado por la terminal que lo liberó o por células gliales. Esta recaptura se lleva a cabo mediante proteínas transportadoras especializadas presentes en la membrana plasmática de las células gliales o de las terminales sinápticas y requiere la presencia de iones sodio (Na^+) en el líquido extracelular. La rápida

remoción de los neurotransmisores confiere a las sinapsis precisión espacio-temporal en las señales que se transmiten a través de una sinapsis, es decir, previene que el neurotransmisor difunda y actúe sobre células vecinas y permite que los receptores y la hendidura sináptica queden libres de transmisor y “listos” para recibir el siguiente pulso de neurotransmisor, de tal manera que puedan transmitirse señales de forma repetitiva, con secuencias temporales específicas. Como veremos, muchos fármacos psicoactivos actúan bloqueando la recaptura de neurotransmisores hacia las terminales nerviosas que los liberan. Un ejemplo notable es el famoso antidepresivo fluoxetina (PROZAC), que inhibe la recaptura de serotonina por las terminales de sinapsis serotoninérgicas, como veremos más adelante (véase cap. xx). A la fecha se han identificado moléculas transportadoras específicas para la serotonina, que ya mencionamos, para la dopamina, la norepinefrina, el gaba, la glicina y el glutamato (5).

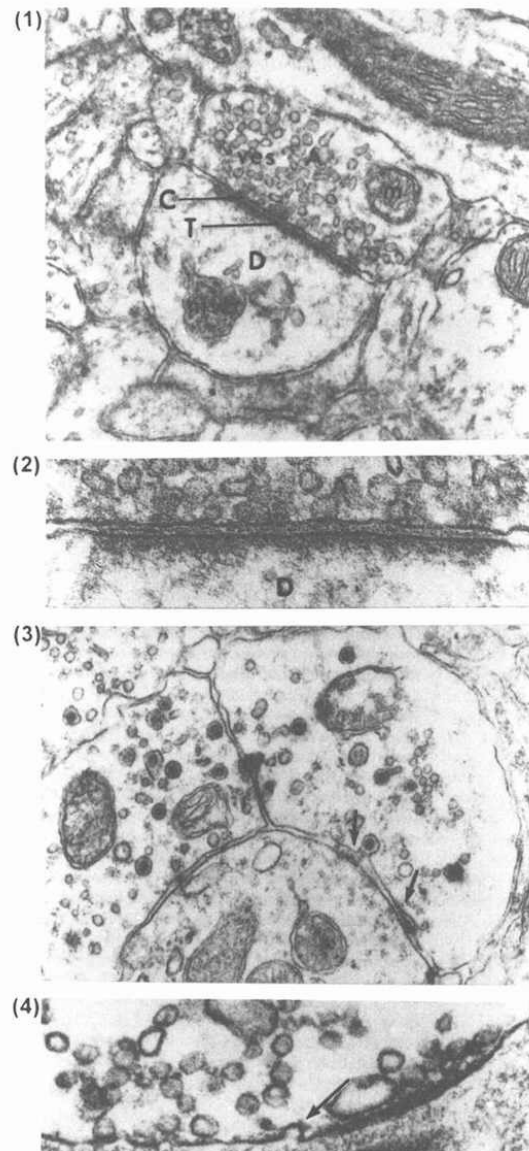


FIGURA IV.3. Ultraestructura de sinapsis químicas y evidencia de exocitosis. 1) Sinapsis axodendrítica de la corteza cerebral de una rata canguro (*Diplodomys merriami*). El elemento presináptico (A), que es la terminal de un axón, contiene vesículas (ves) y una mitocondria (m). C: es la hendidura intersináptica. T: membrana postsináptica de una dendrita (D). También se muestra un cuerpo multivesicular en el interior de la dendrita (mvb). 2) Amplificación de la hendidura intersináptica mostrada en 1. Nótese la separación entre la membrana del axón (A) y la de la dendrita (D). La hendidura intersináptica tiene entre membrana y membrana un ancho de aproximadamente 20 nanómetros. (Reproducido de G. D. Pappas y S. G. Waxman, en: *Structure and Function of Synapses*, editado por G. D. Pappas y D. P. Purpura, Raven, Amsterdam, 1972.) 3) Exocitosis de vesículas secretorias conteniendo gránulos densos que son expulsados de una terminal sináptica del hipotálamo de una rata. Nótese que la exocitosis (flechas), que se caracteriza por la formación de vesículas en forma de omega, ocurre de varios sitios de la terminal. (Tomado de J. F. Morris y D. V. Pow, 1988. *J. Exp. Biol.* 139: 81-103.) 4) Vesícula en forma de omega (flecha) que está vaciando el contenido de

neurotransmisor (acetilcolina) hacia la hendidura intersináptica, en una unión neuromuscular de una rana. (Tomado de Heuser y col., 1984. J. Neurocytol. 3: 109-131).

Y CAJAL TENÍA RAZÓN...

Los estudios con microscopía electrónica han corroborado que las membranas constitutivas de los elementos neuronales que forman una sinapsis química, aunque se encuentran muy próximas unas de las otras, no se fusionan, tal y como lo afirmaba Cajal desde el siglo XIX (fig. IV.3). Sin embargo, en algunos casos, las señales eléctricas pasan del elemento presináptico al postsináptico a través de otro tipo de contactos especializados entre las membranas de las dos neuronas que constituyen la unión, sin intervención de una sustancia química en el proceso de transmisión. A este tipo de sinapsis se les llama *eléctricas*, a diferencia de las anteriores, que son las más abundantes y que se denominan *químicas*. Cuando las sinapsis eléctricas se observan con microscopía electrónica se advierte que el espacio intersináptico es prácticamente inexistente, pero las células siguen conservando su individualidad. La corriente iónica que constituye la señal en el elemento presináptico pasa directamente hacia el elemento postsináptico a través de pequeños túneles especializados, hechos de una proteína llamada *conexina*, que comunican una célula con la otra, por lo que a este tipo de contactos se les llama *uniones comunicantes* (fig. IV.4). Las señales a través de sinapsis químicas son mucho más versátiles y modificables que aquellas que ocurren a través de sinapsis eléctricas, que son más rígidas. Esta modificabilidad de la eficacia en la transmisión sináptica, a través de sinapsis químicas, les confiere capacidades plásticas que se cree subyacen la formación de memorias.

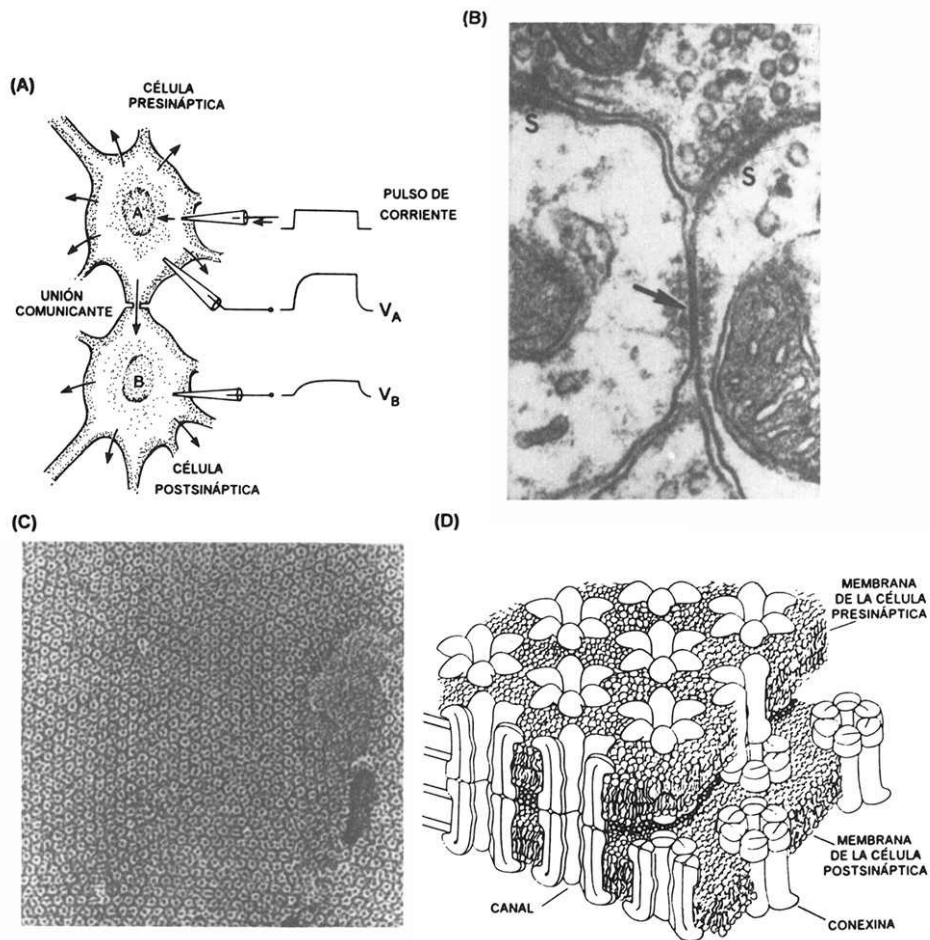


FIGURA IV.4. Transmisión sináptica eléctrica. A) En las sinapsis eléctricas las señales eléctricas pasan directamente de la célula presináptica a la postsináptica, a través de puentes intercelulares de baja resistencia eléctrica formados por uniones comunicantes. La presencia de transmisión eléctrica entre dos células puede demostrarse pasando corriente (pulso cuadrado) a través de un microelectrodo localizado en el interior de la célula presináptica. El pulso de corriente despolariza a la célula presináptica (V_A) y también a la postsináptica (V_B). (Tomado de la referencia 15.) B) Micrografía electrónica de una unión comunicante (flecha) entre dos dendritas de neuronas de la oliva inferior del gato. Arriba hay una terminal axónica que establece contactos sinápticos (S) de naturaleza química, con sendas dendritas. Nótese la carencia de espacio intersináptico en la unión comunicante y compárese con el de las sinapsis químicas. (Tomado de Sotelo, C. y col. 1974. J. Neurophysiol. 37: 541-559.) C) Las uniones comunicantes no sólo ocurren entre neuronas sino entre otras células como los hepatocitos. Nótese la estructura en forma de panal de abejas que forman las uniones comunicantes entre dos células hepáticas de rata. Con esta técnica los canales se ven como puntos negros rodeados por un hexágono blanco. (Foto de N. Gilula, tomada de la referencia 15.) D) Esquema que muestra la estructura de las uniones comunicantes entre dos células. Los poros, formados por moléculas de conexina dispuestas en forma hexagonal, atraviesan de un lado a otro las membranas de ambas células. Este esquema deriva de trabajos realizados con difracción de rayos X, por Makowski y col. 1977. J. Cell. Biol. 74: 629-645.

Como veremos, hay sinapsis excitadoras e inhibitoras y ambos tipos son susceptibles de modificaciones plásticas (19, 26).

No obstante la inmensa variedad morfológica y funcional de las neuronas (algunos estiman que hay hasta 10 000 tipos distintos), la mayoría de ellas comparten ciertas características generales, de tal manera que es posible distinguir tres regiones celulares, cada una con funciones especializadas: el cuerpo o soma, las dendritas y el axón (fig. IV.5). El *soma* es la parte de la neurona que contiene al núcleo. Como en todas las células, en el núcleo de las neuronas se ubica el material genético. El soma contiene además la maquinaria bioquímica para la síntesis de enzimas y otras moléculas esenciales para la vida y funciones especializadas de la célula. Por ello el soma se considera como el centro metabólico de la neurona. El soma varía mucho en forma y tamaño. Las formas más comunes son la esférica, la piriforme, la estrellada o la piramidal, y puede medir de unos seis a 100 micrómetros (μm) de diámetro. En algunos invertebrados puede alcanzar diámetros de hasta 500 μm , es decir, 0.5 mm. Del soma emergen dos tipos de prolongaciones: las dendritas y el axón. Las *dendritas* son expansiones cilíndricas relativamente gruesas, de contorno granuloso y hasta espinoso, que se ramifican profusamente a partir de uno o más troncos principales, dividiéndose en ángulos agudos, a la manera de los árboles, con la misma variedad de formas que éstos nos ofrecen, terminando por puntas romas a no mucha distancia del cuerpo celular. Proporcionan la principal superficie física por la cual la neurona recibe señales procedentes de otras neuronas, aunque hay casos en los que las dendritas también se comportan como polo emisor de señales, de tal manera que, como las terminales de los axones, pueden comportarse como elementos presinápticos, como ocurre con las sinapsis entre dos dendritas, o sinapsis dendrodendríticas, del bulbo olfatorio (31) y de la retina (9). Más aún, se ha demostrado que las dendritas pueden liberar neurotransmisores (10, 6, 22). Sin embargo, la mayoría absoluta de las sinapsis que se efectúan sobre las dendritas son de axones procedentes de otras neuronas, es decir, sinapsis axodendríticas. La extensa superficie dendrítica permite que cada neurona establezca contacto sináptico con los axones procedentes de varios cientos o miles de neuronas más. En realidad es en las dendritas donde se encuentran localizadas la mayoría de las sinapsis que recibe una neurona, aunque en la superficie del soma también se establecen algunos contactos sinápticos. Para darnos una idea, las neuronas motrices o motoneuronas, localizadas en la médula espinal, que son las células que inervan los músculos esqueléticos, tienen un árbol dendrítico relativamente simple tanto en extensión como en número de ramificaciones, y

reciben, cada una de ellas, alrededor de 10 000 sinapsis, de las cuales unas 8 000 se establecen en las dendritas y unas 2 000 en el soma. Las neuronas con el árbol dendrítico más extenso y ramificado que se conocen son las células de Purkinje, localizadas en el cerebelo, cada una de las cuales recibe en sus dendritas más de 150 sinapsis.

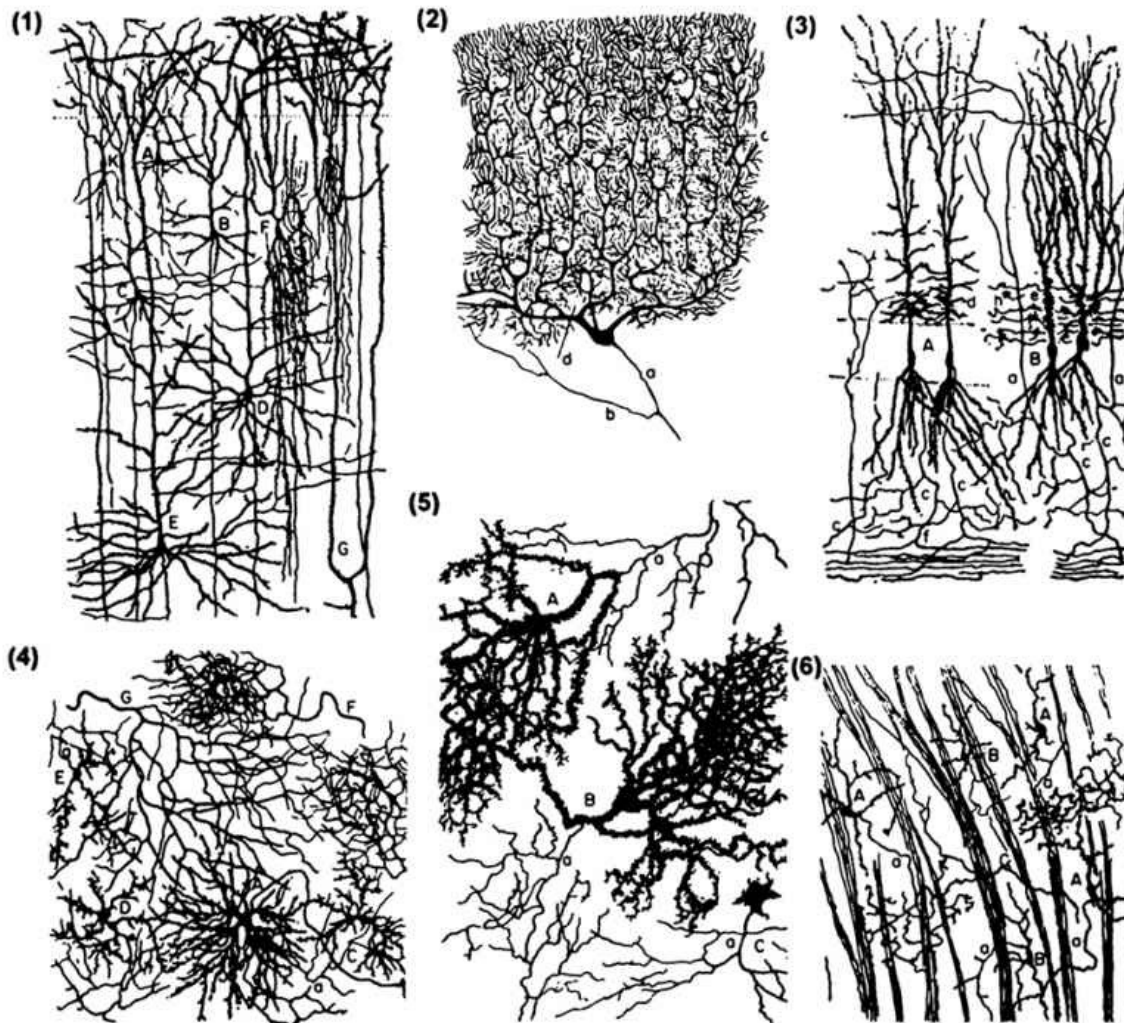


FIGURA IV.5. Dibujos originales de Ramón y Cajal de diversas zonas del cerebro teñidas con la técnica de Golgi, mostrando la variedad de formas de las dendritas, de los cuerpos neuronales y de sus axones. 1) Corteza frontal de un niño de un año de edad. Nótese los cuerpos celulares de las células piramidales pequeñas (A-C) y grandes (D-E), así como las dendritas (G) de una célula cuyo soma yacía en una capa más profunda. Nótese también células con doble bouquet dendrítico (F) y apariencia fusiforme (K). 2) Células de Purkinje del cerebelo de un hombre adulto. Nótese el axón (a), la colateral del axón (b), el árbol dendrítico (c). 3) Células piramidales del hipocampo de conejo. A y B, somas de células piramidales, axones (a) y colaterales del axón (c). 4) Núcleo sensorial somático del tálamo de un gato. F, fibras sensoriales, G, axones terminales de origen cortical. A, C, D, E, diversos tipos de neuronas. 5) Neuronas del puente de un niño de un año. A y B son células con axones (a) que emergen de las dendritas, C es una célula con un axón bifurcado. 6) Núcleo caudado de una rata recién nacida.

A, células con axón largo; B, células con axón corto; C, fibras ascendentes.

Las dendritas presentan una enorme variedad de morfologías (fig. IV.5). El significado funcional de esta variedad de sofisticadas morfologías sigue siendo un misterio. En el siglo XIX, Camilo Golgi (1843-1929) creía que las dendritas eran vías mediante las cuales las neuronas recibían nutrientes. El gran neurohistólogo suizo Albert von Kölliker (1817-1905) declaró que las especulaciones de Golgi estaban poco fundadas, pero fue Cajal el opositor más fuerte a las especulaciones del histólogo italiano, y en 1899 escribió “¡Cómo!, toda esa admirable arquitectura [que representan las dendritas, que llenan con sus apéndices casi toda la sustancia gris] ¿no tiene más fin que chupar jugos de los vasos y células neuróglícas para conducirlos al soma y [a la] expansión funcional [el axón]?” Cajal no sólo se opuso a la explicación simplista que Golgi defendía, sino que fue el primero en proporcionar una explicación del papel funcional de las dendritas. Por inducción y deducción, Cajal postuló que las dendritas participan en la recepción y conducción de señales eléctricas. Además propuso que su extensión permitía aumentar la superficie receptora de una neurona. Sin embargo, aunque ambos postulados son ciertos, no constituyen explicaciones suficientes para justificar la enorme variedad de formas y tamaños que presentan las dendritas en distintas regiones del sistema nervioso. Más aún, como hemos visto, las dendritas no sólo reciben señales, sino que también se comportan como elementos presinápticos emisores de señales. En 1891 Cajal postuló su teoría de la polarización dinámica que intentaba explicar la dirección en la que se conduce el impulso nervioso en las diferentes partes que forman una neurona. Originalmente pensaba que el impulso se conducía siempre desde las dendritas al soma y luego al axón. Tratando de generalizar, propuso que todas las neuronas poseen un aparato de recepción, constituido por las dendritas y el soma; un aparato de emisión, constituido por el axón, y un aparato de distribución, que estaría constituido por las arborizaciones terminales del axón. Esta teoría tuvo que ser modificada en 1897 porque en el curso de descubrimientos posteriores observó la existencia de neuronas en las que el axón emerge de las dendritas, por lo que en 1897 postuló la teoría de polarización axípeta, que sostiene que el soma y las dendritas poseen conducción axípeta, es decir, transmisión de impulsos nerviosos hacia el axón. Inversamente el axón transmite los impulsos recibidos por el soma o por las dendritas hacia sus ramificaciones terminales (4). Esta ley que ha durado casi 100 años tiene, sin embargo, muchas excepciones. Hoy sabemos que las dendritas pueden conducir impulsos en dirección axífuga o somatófuga. De hecho, en neuronas piramidales neocorticales, utilizando

registros simultáneos en neuronas individuales del soma y la dendrita apical, se ha demostrado que un impulso iniciado en las dendritas, por activación de sinapsis axodendríticas, genera un impulso en el axón que se conduce tanto hacia las terminales de éste, como de regreso hacia las dendritas, o que la activación del soma puede generar impulsos que se conducen hacia las dendritas (41, 42).

El *axón* es el otro tipo de prolongación de las neuronas que arranca, por regla general, del soma neuronal, aunque en ocasiones también lo hace, como lo descubriera Cajal, de una dendrita. Cada neurona emite un solo axón. Se trata de un filamento liso, más fino y mucho más largo que las dendritas, que se ramifica comúnmente emitiendo colaterales en ángulo recto, que emerge de un promontorio que por su forma se denomina *cono* o *montículo axónico*. A menudo el axón se recubre de una vaina de una sustancia aislante llamada *mielina*, formando una fibra nerviosa mielínica que, al agruparse con cientos de otras, incluyendo aquellos axones que carecen de dicha vaina, es decir los amielínicos, forman haces o fascículos que dan lugar a los nervios, en el sistema nervioso periférico, o a los tractos nerviosos, en el sistema nervioso central. El diámetro de los axones va de 0.2 a 20 μm y su longitud varía desde unos cuantos cientos de μm hasta más de un metro, como es el caso de los axones de algunas motoneuronas. El axón constituye la principal, aunque no la única, vía por la cual las señales integradas en el soma y las dendritas de una neurona viajan hacia otras neuronas o hacia una célula efectora, como sería una fibra muscular, con las cuales hace contacto sináptico. Por ello al axón se le considera la principal, aunque no exclusiva, vía eferente o de salida de las señales procedentes del soma y las dendritas.

La información que recoge nuestro sistema nervioso a través de receptores periféricos (sensores que le permiten a manera de antenas detectar los cambios que ocurren en el medio ambiente) es procesada en el cerebro, dando lugar a percepciones. La información adquirida puede ser almacenada en forma de memorias. Sobre la base de esta información el cerebro programa respuestas motrices y emocionales que constituyen la conducta. Todas estas funciones se llevan a cabo a través de circuitos hechos de redes de neuronas, que realizan un enorme número de operaciones de cómputo (7). La información se transmite de una célula a otra a través de las sinapsis. Todas las señales que utilizan las neuronas para efectuar sus funciones de transmisión de información implican cambios en las propiedades eléctricas de su membrana. Independientemente del tamaño, forma, propiedades químicas o función, todas las neuronas pueden describirse por un modelo general que tiene cuatro elementos: 1) una entrada, componente receptivo o aferente; 2)

un componente integrativo o sumador; 3) un sistema conductor de señales a distancia, y 4) un componente de salida o secretorio. Existen dos tipos de señales eléctricas. Unas se restringen a la zona donde son generadas, por lo cual se denominan *señales locales* o *potenciales locales*; estas señales son graduadas y se conducen a poca distancia del sitio en que se generan, con decremento de su amplitud, además de que pueden sumarse, lo cual les confiere un carácter integrativo. El otro tipo de señales no son graduadas sino “todo o nada”, se propagan a distancias lejanas del sitio donde se generan y se conducen sin decremento de su amplitud. El prototipo de estas últimas es el potencial de acción o impulso nervioso. Por muchos años se creyó que las dendritas sólo podían conducir señales locales; hoy sabemos que también pueden generar y conducir potenciales de acción además de potenciales locales, de tal manera que pueden amplificar las señales locales de entrada generadas por acción sináptica, en puntos distantes al soma y al axón (23, 24, 38, 42).

En los axones, el impulso nervioso puede viajar a velocidades que van de menos de un metro por segundo hasta 120 metros por segundo, y constituye uno de los tipos de señales que utilizan las neuronas para comunicarse entre sí o con células efectoras como las glandulares o las musculares. Así, la gran longitud de los axones y su capacidad para conducir potenciales de acción sin decremento espacial permiten que puntos del sistema nervioso muy distantes entre sí se conecten y comuniquen directamente. Cerca del lugar de su terminación, los axones se dividen produciendo ramas muy finas que se caracterizan por pequeños engrosamientos llamados *botones terminales* o *terminaciones presinápticas* que cuando son invadidos por el potencial de acción secretan un neurotransmisor o un neuromodulador. Estas sustancias, a su vez, originan por regla general respuestas eléctricas en las membranas de las neuronas postsinápticas, con las que hacen contacto los axones. Por lo tanto, la información pasa de una neurona a otra por medio de un transmisor, con excepción de las sinapsis eléctricas. Algunas sinapsis son excitadoras, por cuanto tienden a provocar el disparo de impulsos nerviosos de la neurona postsináptica, es decir, disminuyen el umbral de excitación del elemento postsináptico. Otras son inhibitoras y son capaces de reducir la probabilidad de disparo de las neuronas postsinápticas, es decir, aumentan el umbral de excitación. El tipo de mensaje que lleva una neurona no está determinado tanto por el tipo o las propiedades de la señal como por la especificidad de las conexiones de la neurona. Así, por ejemplo, un potencial de acción en la vía auditiva es indistinguible de un potencial de acción en la vía visual, y sin embargo, el primero producirá una sensación auditiva y el otro una visual.

SINAPSIS Y NEUROTRANSMISORES EXCITATORIOS E INHIBITORIOS

El que una sinapsis sea excitadora o inhibidora depende tanto del neurotransmisor que libera como de los iones a los que la membrana postsináptica aumenta su permeabilidad por la acción del neurotransmisor sobre su receptor específico. Por ejemplo, transmisores excitadores generalmente aumentan la permeabilidad a ciertos cationes, mediante la apertura de canales selectivos a éstos, mientras que los neurotransmisores inhibitorios actúan abriendo canales selectivos a aniones (véase cap. VI). Así, los neurotransmisores excitatorios como la acetilcolina, el glutamato y la serotonina abren canales selectivos a cationes, con la consecuente entrada de Na^+ a la célula, que resulta en una despolarización de la membrana postsináptica, mientras que los neurotransmisores inhibitorios como el ácido γ -amino-butírico (GABA) y la glicina abren canales al cloruro (Cl^-), con la consecuente entrada de este anión resultando en una hiperpolarización de la membrana. Es importante aquí hacer notar que para el caso específico del Cl^- , el GABA en muchas neuronas produce una despolarización por una salida de Cl^- del elemento postsináptico. Éste es el caso en la inhibición presináptica, en la que el GABA produce despolarización de las terminales aferentes intraespinales de las neuronas sensoriales primarias, como se discute en detalle en el capítulo VII de este volumen.

LOS RECEPTORES A NEUROTRANSMISORES PUEDEN ACOPLARSE DIRECTA O INDIRECTAMENTE A CANALES IÓNICOS

Los receptores sobre los que los neurotransmisores actúan pueden estar directa o indirectamente acoplados a canales iónicos. En el primer caso, la proteína que constituye al receptor forma parte del canal selectivo a iones, de tal manera que el neurotransmisor logra su efecto actuando sobre un complejo proteínico canal-receptor. Ejemplos típicos de este tipo de comunicación son los receptores nicotínicos a la acetilcolina en las uniones neuromusculares, los receptores al GABA tipo A, la mayoría de los receptores al glutamato y los receptores serotoninérgicos 5-HT_3 . En otras sinapsis, los canales iónicos están físicamente separados de los receptores, y se acoplan (el receptor con el canal) a través de una proteína transductora (proteína G). En otros casos, la proteína G activa enzimas que desencadenan cambios en la concentración intracelular de moléculas que difunden en el interior de las células señales intracelulares que se conocen como *segundos mensajeros* para distinguirlos de las señales extracelulares tales como los neurotransmisores, que son los primeros mensajeros o mediadores primarios. Se conocen varios sistemas de

segundos mensajeros: AMP cíclico, GMP cíclico, Ca^{2+} , fosfoinosítidos (diacilglicerol e IP_3) y ácido araquidónico (fig. IV.6).

¿CÓMO SE COMUNICA EL EXTERIOR DE UNA NEURONA CON SU INTERIOR?

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES POR PROTEÍNAS G

La unión de un neurotransmisor con su receptor en la superficie externa de la célula produce una respuesta celular. Los procesos mediante los cuales estas señales externas (los neurotransmisores) son transducidas por los receptores y transmitidas dentro de las células hasta llegar a una proteína blanco responsable de una respuesta celular se conocen como *procesos de transducción de señales*. Con la excepción de los canales iónicos acoplados directamente a receptores, todos los sistemas de transferencia de información a través de la membrana plasmática utilizan proteínas G. Estas proteínas son heterotrímeros, es decir, están compuestas por tres subunidades: α (36-52 kDa), β (35-36 kDa) y γ (8-10 kDa). La subunidad α de cada proteína G contiene un sitio de unión para nucleótidos de guanina, que en el estado inactivo está ocupado por GDP (ácido guanílico). Los eventos implicados en la transducción de señales, que se suceden al unirse un neurotransmisor, una hormona u otras moléculas bioactivas, son los siguientes: la unión del ligando con el receptor produce un cambio conformacional en éste, que a su vez interactúa con la proteína G. La interacción de la proteína G con el receptor activado promueve el intercambio de GDP por GTP (trifosfato de guanosina), lo cual resulta en la disociación de las subunidades de la proteína G en dos complejos: $\beta\gamma$ y $G\alpha\text{GTP}$. Este último complejo se une a sistemas efectores específicos, regulando la actividad de los mismos (fig. IV.7). El tipo de mensaje transferido depende del tipo de proteína G a la cual el receptor se encuentra acoplado. Existen tres tipos principales de familias de proteínas G implicadas en la transducción de señales por neurotransmisores: G_s , G_i y G_o . Existen otras familias de estas proteínas que no están acopladas a sistemas de neurotransmisores pero tienen una enorme importancia neurobiológica, como la proteína G_t o transducina, que está acoplada a la rodopsina, la proteína fotosensible que se encuentra en los bastones retinianos y la G_{olf} , que se encuentra en las neuronas sensoriales olfatorias, y que es responsable de la transducción de señales producidas por moléculas odoríferas. La activación de proteínas G puede resultar en: 1) inhibición o activación de la adenilato ciclasa, aumentando o disminuyendo la producción de AMP cíclico; 2) activación de la guanilato ciclasa, lo cual resulta en un incremento en los niveles de GMP cíclico; 3) activación de la fosfolipasa C, que a su vez activa

un sistema que se bifurca produciendo los segundos mensajeros diacilglicerol, trifosfato de inositol (IP_3), y por acción de este último, liberación de Ca^{2+} de depósitos intracelulares con el consecuente aumento en la concentración de este catión, que a su vez activa el sistema de la calmodulina; 4) activación de la fosfolipasa A_2 , que produce liberación de ácido araquidónico de fosfolípidos membranales, llevando a la producción de eicosanoides, y 5) modulación directa de canales iónicos.

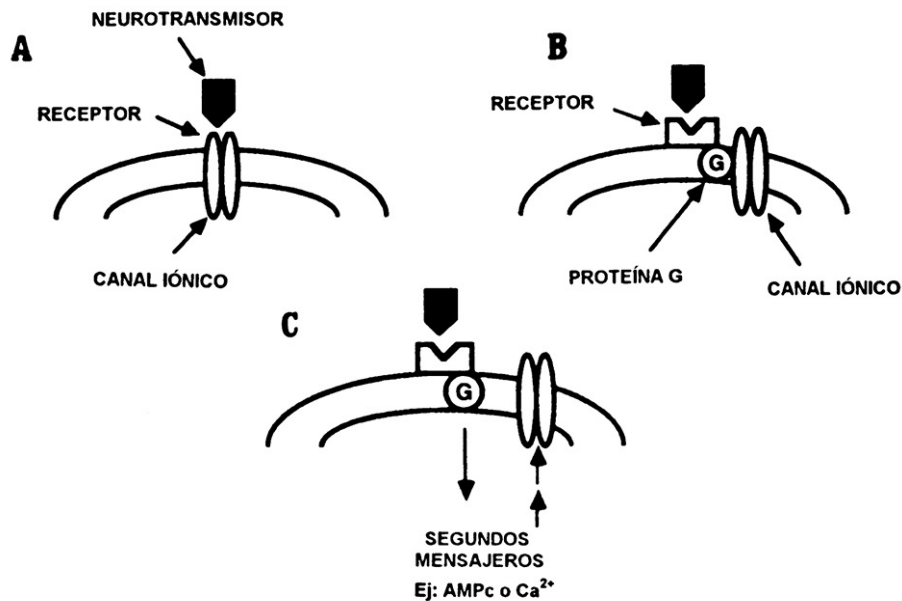


FIGURA IV.6. Esquema que muestra los tipos de acople entre receptores a neurotransmisores y canales iónicos. A) Receptores directamente unidos a canales. B) y C) Receptores unidos a canales vía proteínas G. (Modificado de la referencia 14.)

No sólo es imposible, sino indeseable, analizar aquí en detalle todos los sistemas de transducción de señales que utilizan los neurotransmisores y otros mensajeros primarios con importancia neurobiológica. Discutiremos con cierta profundidad uno de los mejor conocidos, que sirva como marco conceptual del modo en que otros funcionan. Nos referimos al mecanismo mediante el cual los neurotransmisores actúan sobre el sistema del AMP cíclico (fig. IV.8). La proteína G_s acopla a varios tipos de receptores (ej: los β -adrenérgicos o los dopaminérgicos del tipo D_1) con la adenilato ciclasa, la enzima responsable de la síntesis del AMP cíclico, segundo mensajero que a su vez actúa sobre la proteincinasa A, cuya activación resulta en la liberación de sus subunidades catalíticas que fosforilan a determinados aminoácidos constituyentes de una proteína. La fosforilación de proteínas subyace en varios tipos de respuestas celulares, como pueden ser la apertura de canales iónicos o la modulación de sus estados dinámicos. En contraste, la proteína G_i

acopla a ciertos tipos de receptores (ej: opiáceos, α_2 -adrenérgicos o los dopaminérgicos del tipo D₂) con la adenilato ciclasa, de tal manera que la enzima es inhibida, con la consecuente caída de los niveles intracelulares de AMP cíclico.

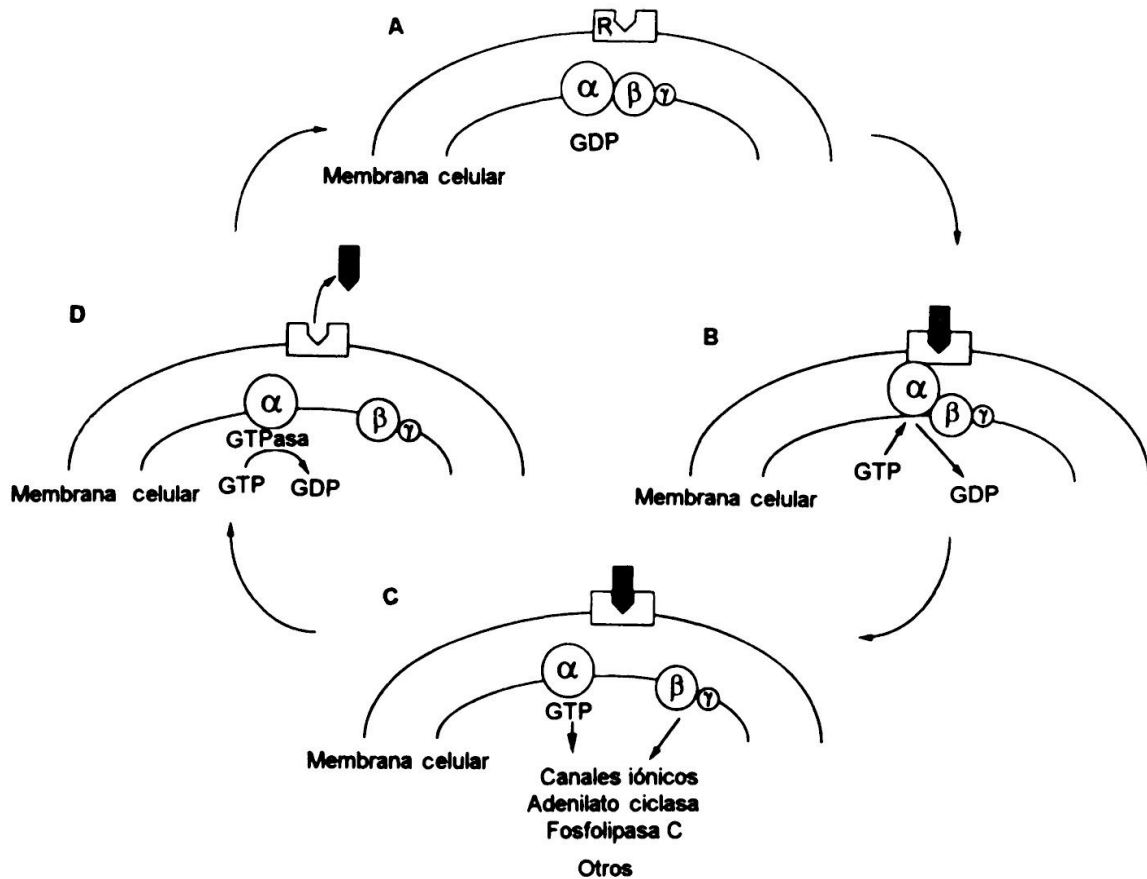


FIGURA IV.7. Esquema que muestra el funcionamiento de las proteínas G en el sistema nervioso. A) Condiciones basales, las proteínas G tienen juntas sus tres subunidades. R, receptor. B) Activación del receptor por un neurotransmisor. C) Disociación del trímero y formación de complejo GTP α y del $\beta\gamma$. Ambos tipos de complejos pueden activar canales o enzimas. D) Degradación del GTP a GDP por la actividad enzimática intrínseca de la subunidad α . Esto conduce a regresar al estado basal. (Modificado de la referencia 14.)

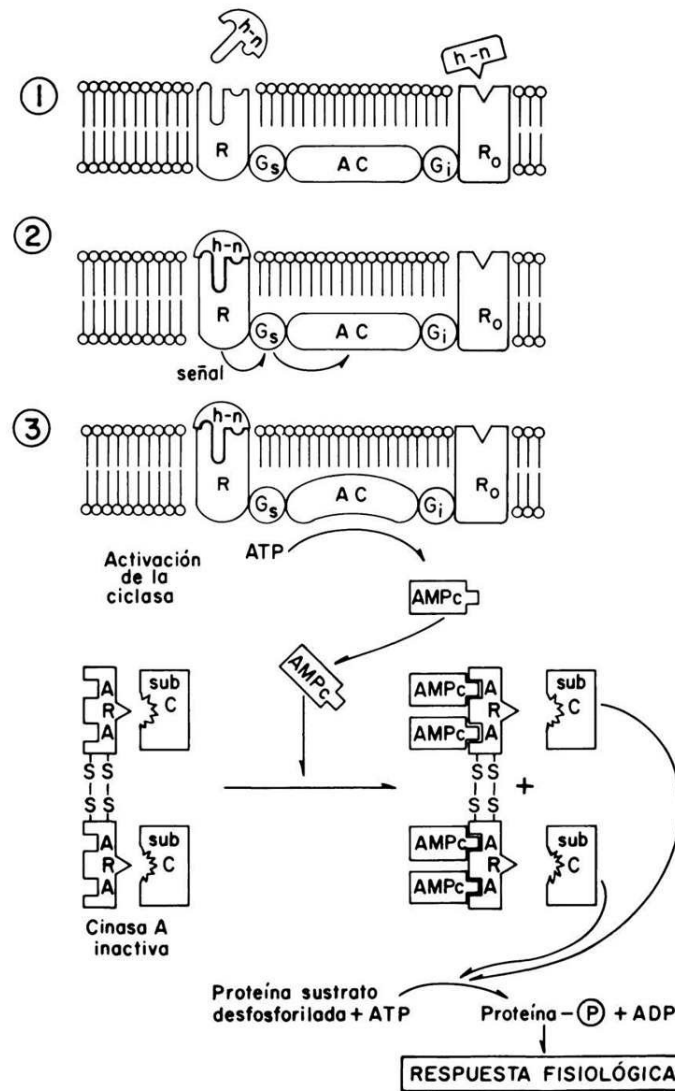


FIGURA IV.8. Representación esquemática del sistema del AMP cíclico. El sistema es activado por la interacción de una hormona (h) o un neurotransmisor (n), sobre un receptor (R). Las abreviaturas se describen en el texto.

Un ejemplo muy interesante desde el punto de vista neurobiológico, que ya mencionamos brevemente, es la mediación por proteínas G del fenómeno de la olfacción. ¡Los seres humanos podemos distinguir más de 10 000 diferentes olores...! Muchos odoríferos actúan en las neuronas receptoras olfatorias que se encuentran en la base superior e interna de la nariz, activando proteínas G, en este caso G_{olf} , lo cual resulta en la activación de la enzima adenilato ciclasa, produciéndose un aumento en la concentración intracelular de AMP cíclico, el cual a su vez activa canales catiónicos que permiten la entrada de Na^+ , despolarizando a las células y produciendo impulsos nerviosos que viajan por los axones de las neuronas olfatorias hacia el sistema nervioso central (32, 36).

El mecanismo mediante el cual los neurotransmisores y otros mediadores primarios regulan los niveles de GMP cíclico no está tan bien establecido como el del AMP cíclico, aunque parece que la proteína que activa a la guanilato ciclasa es de la familia G_o . Un ejemplo bien estudiado de cambios en los niveles intracelulares de GMP cíclico es el que ocurre en el proceso de transducción de la luz a una señal eléctrica en los bastones retinianos (18). En este caso, los fotones son el mensajero primario. Los fotones activan a la rodopsina, lo cual resulta en la activación de la proteína G_t (transducina), que ya mencionamos. Aquí la G_t activa a la fosfodiesterasa del GMP cíclico, la enzima que *destruye* al GMP cíclico, lo cual trae como consecuencia una *disminución* en los niveles de GMP cíclico en el interior del cono, lo cual a su vez resulta en el *cierre* de canales de Na^+ , produciéndose una hiperpolarización de 1 mV, que es la señal eléctrica inicial en la retina. Así pues queda claramente demostrado el poder amplificante de los sistemas de transducción de señales ya que ¡un solo fotón produce una hiperpolarización de 1 mV!

LOS SEGUNDOS MENSAJEROS INTERACTÚAN ENTRE SÍ Y SON EL BLANCO DE MUCHOS PSICOFÁRMACOS (2, 14)

Como ya hemos visto, las señales procedentes del medio extracelular son captadas por los receptores específicos a hormonas o neurotransmisores. Estas señales son transducidas por los receptores y transmitidas dentro de las células a los segundos mensajeros, señales intracelulares que controlan o regulan múltiples respuestas fisiológicas que van desde la activación de canales iónicos hasta modificaciones en la expresión génica. Recapitulando, se conocen cinco sistemas de segundos mensajeros, algunos de los cuales ya hemos mencionado. Estos sistemas son: el del AMP cíclico, el del GMP cíclico, el del Ca^{2+} , el de los fosfoinosítidos (diacilglicerol e IP_3) y el del ácido araquidónico. Existe una tendencia a pensar en estos sistemas como si fuesen cascadas lineales. La realidad es que sí lo son, pero su análisis se complica porque todos actúan en paralelo e interactúan, unos con otros, horizontalmente, de manera que sus efectos se potencian o antagonizan (8, 21, 27). Es decir, las neuronas, como el sistema nervioso comprendido como un todo, procesan información en paralelo (cap. XVIII), y este principio empieza ya a observarse en los niveles moleculares que nos ocupan. Muchos psicofármacos actúan a diferentes niveles en estos sistemas (cap. XX). Un ejemplo es el sistema de los fosfoinosítidos, sobre el cual actúa el litio, cuyas sales corrigen las manifestaciones de padecimientos psiquiátricos tales como

el trastorno bipolar o maniaco-depresivo (3, 14, 20) (véase cap. xx).

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN QUÍMICA EN SINAPSIS DOPAMINÉRGICAS Y SEROTONINÉRGICAS

Analizar en detalle todos los sistemas de neurotransmisores requeriría no un capítulo, sino un libro. Lo que ocurre en las sinapsis GABAérgicas y glutamatérgicas será tratado en el capítulo VI de este volumen. Por ello aquí he escogido como prototipos de transmisión sináptica en el SNC, otros dos sistemas que tienen una gran relevancia en la conducta y sus alteraciones: el dopaminérgico y el serotoninérgico.

Hasta hace poco se conocían sólo dos tipos de receptores dopaminérgicos, los D_1 y los D_2 , con efectos opuestos sobre la adenilato ciclasa, los D_1 estimulándola a través de una proteína G_s y los D_2 inhibiéndola, a través de proteínas G_i o G_o . Sin embargo, a partir de 1988, la aplicación de técnicas de biología molecular ha revelado la existencia de por lo menos cinco tipos de receptores a la dopamina (D_1 - D_5) (39). Dichos tipos de receptores pertenecen a las dos familias originales: D_1 y D_2 . La familia de los tipo D_1 incluye a los D_1 y a los D_5 , mientras que la de los D_2 incluye a los D_2 , D_3 y D_4 . Los D_1 y los D_5 activan a la adenilato ciclasa, produciendo un aumento en AMP cíclico. La diferencia entre estos dos tipos de receptores radica en que la dopamina (y otros agonistas) tienen mayor afinidad y potencia sobre los D_5 .

La familia de los D_2 tiene una gran afinidad por fármacos antipsicóticos tales como el haloperidol, la clorpromacina y la clozapina (35), lo cual ha despertado un gran interés neurocientífico, pues es posible que en estos receptores se encuentre una de las claves de la fisiopatología de la esquizofrenia (capítulo xx). Por ejemplo (25), la constante de disociación de la clozapina, un antipsicótico atípico que, como se verá en el capítulo xx, alivia los síntomas negativos de la esquizofrenia, es (en nM): 56.0 para los D_2 , 180 para los D_3 y 9.0 para los D_4 , es decir, este fármaco tiene una mayor afinidad por receptores D_4 . Por otro lado, el haloperidol, un antipsicótico típico, muestra las siguientes constantes de disociación (en nM) por los receptores de la misma familia: 0.45 para los D_2 , 9.8 para los D_3 y 5.1 para los D_4 . Debe recordarse que mientras más bajo es el valor de la constante de disociación mayor es la afinidad de la droga por su receptor. Es muy interesante el hecho de que el haloperidol tenga efectos colaterales indeseables sobre el sistema motor, que la clozapina no tiene. Éstas y otras

observaciones, como el hecho de que la mayoría de los receptores D_4 se encuentren en el hipocampo, el hipotálamo, y en las islas de Calleja, han hecho pensar que estos receptores podrían estar implicados en la génesis de la esquizofrenia. Sin embargo, esta conclusión debe tomarse con mucha cautela ya que desafortunadamente la clozapina no es específica para los receptores dopaminérgicos (40) y los efectos clínicos de los antipsicóticos no se deben simplemente al hecho de bloquear los receptores, dado que esto sucede pocos días después de iniciado un tratamiento, mientras que los efectos clínicos se manifiestan semanas después. Esto sugiere que el bloqueo de receptores dopaminérgicos desata una serie de cambios en las vías de segundos mensajeros, que hasta el momento son terreno especulativo, pero que constituyen ricos filones para la investigación neuropsiquiátrica.

La distribución topográfica de los receptores dopaminérgicos varía en diferentes zonas del cerebro. Los cuerpos celulares de las principales células productoras de dopamina yacen en la *substantia nigra*, o sustancia negra, como se llama a este núcleo cerebral por su color azulado oscuro, de donde se originan varios tractos que se distribuyen en los ganglios basales, el sistema límbico y los lóbulos frontales (fig. IV.9). La vía *substantia nigra-estriado* es una de las proyecciones dopaminérgicas más prominentes (fig. IV.9). La degeneración de las neuronas de la *substantia nigra* constituye la base fisiopatológica del trastorno motor conocido como enfermedad de Parkinson. Por otro lado, las neuronas dopaminérgicas localizadas en el *área tegmental ventral*, adyacente a la *substantia nigra*, proyectan sus axones hacia regiones del sistema límbico (ejemplo: tubérculo olfatorio, estría terminal, septum lateral, corteza entorrinal y del cíngulo), así como en los lóbulos frontales, regiones en las que se encuentran distribuidos receptores D_4 .

La figura IV.10 muestra un esquema que resume los componentes que integran a las sinapsis dopaminérgicas. Se trata, enfatizamos, de un *esquema* cuyo objetivo es sintetizar de manera gráfica y didáctica todos los componentes posibles en estas sinapsis, por lo que no todos los elementos que aparecen en él están presentes en todas las sinapsis dopaminérgicas. Por ejemplo, los cinco tipos de receptores dopaminérgicos que aparecen en un mismo elemento postsináptico no se encuentran en la realidad en una misma sinapsis. Las neuronas dopaminérgicas sintetizan dopamina a partir de la dihidroxifenilalanina (Dopa), la cual a su vez es sintetizada a partir de la tirosina. La conversión de tirosina a Dopa, por acción de la enzima hidroxilasa de la tirosina, constituye un cuello de botella metabólico en la síntesis de dopamina. Una vez sintetizada, la dopamina es empacada en

vesículas hasta que es liberada por exocitosis. La dopamina liberada de las terminales puede interactuar con receptores postsinápticos (D_1 - D_5) o con receptores presinápticos o autorreceptores (D_2 , D_3 o D_4). Estos últimos constituyen un ejemplo de control presináptico de la liberación de transmisor, tema que es ampliamente discutido por Rudomín en el capítulo VII de este volumen. Como ya se ha dicho, los receptores dopaminérgicos están acoplados a proteínas G, que inhiben (G_i) o estimulan (G_s) la formación de AMP cíclico (AMP_c) a partir de ATP por activación de la adenilato ciclasa (AC). La dopamina liberada puede ser recapturada por la terminal que la libera mediante un sistema de transporte específico localizado en la membrana plasmática de ésta, y reempaquetada en vesículas. El catabolismo de la dopamina puede ocurrir tanto en el interior de la terminal como en la hendidura intersináptica. En el interior de la terminal la enzima monoaminooxidasa (MAO) convierte a la dopamina en ácido 3, 4-dihidroxifenilacético (DOPAC). En la ruta de degradación en el espacio extracelular la dopamina es convertida en ácido homovalínico (HVA) por activación secuencial de dos enzimas: la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la MAO.

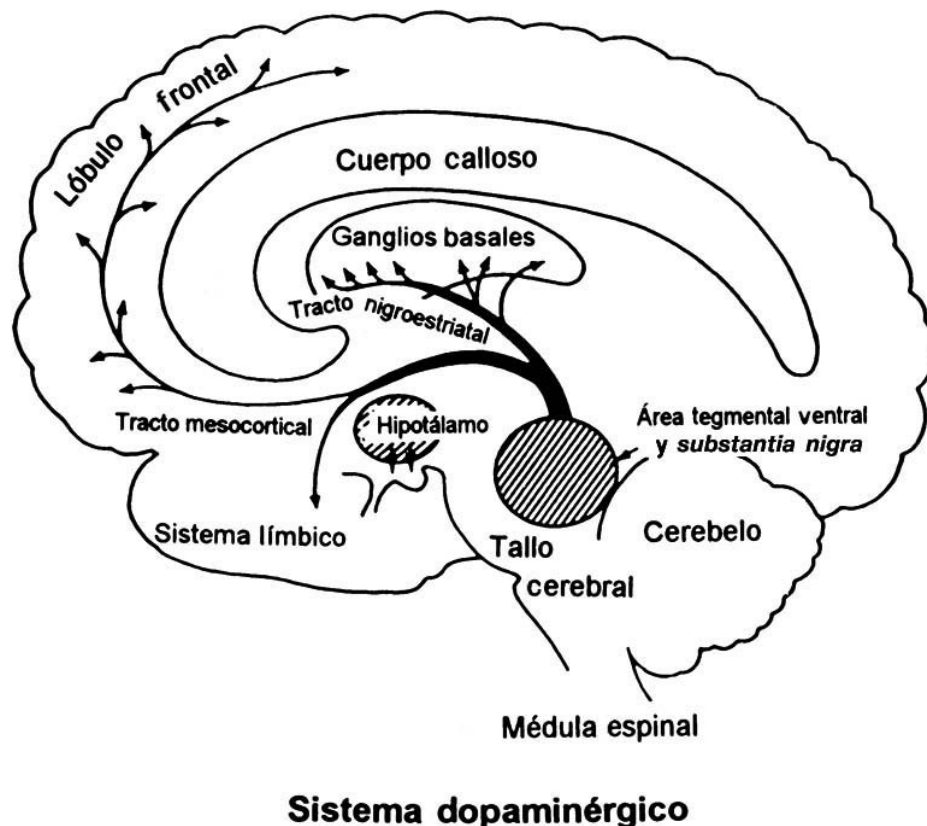


FIGURA IV.9. Distribución neuroanatómica del sistema dopaminérgico, como se explica en el texto.

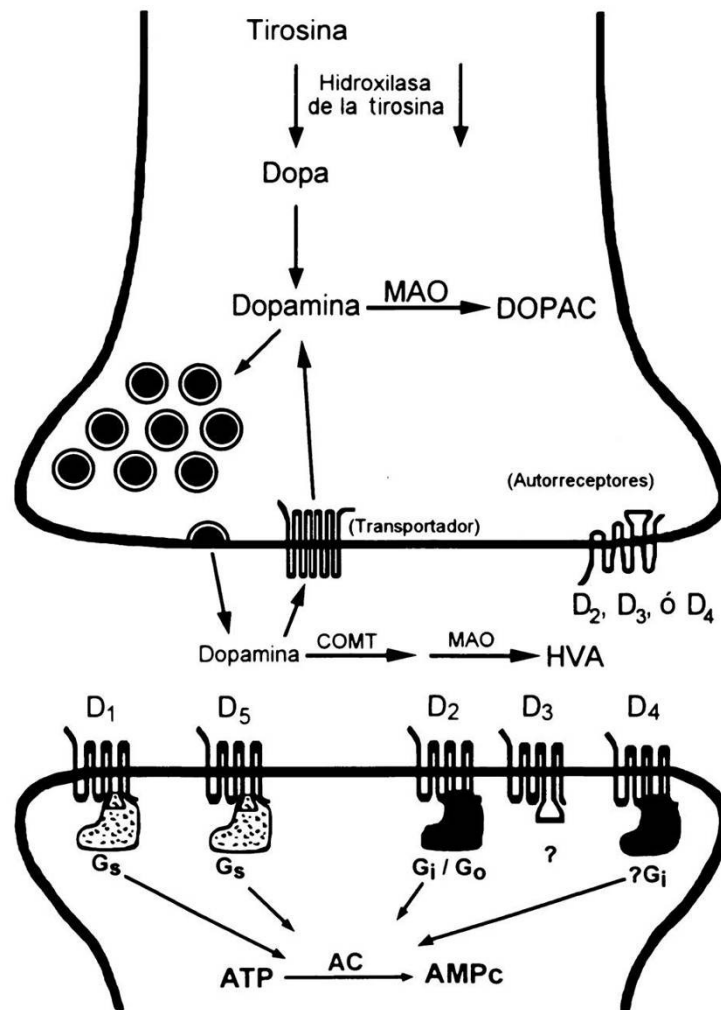


FIGURA IV.10. Esquema que resume los componentes de las sinapsis dopaminérgicas, como se explica en el texto. (Modificado de la referencia 25.)

La liberación de dopamina de los elementos presinápticos depende del Ca^{2+} . La liberación del neurotransmisor puede controlarse por autorreceptores y el elemento presináptico no sólo puede ser una terminal nerviosa sino también un cuerpo celular o una dendrita (10).

El sistema de transporte responsable de la recaptura de la dopamina por las terminales que la liberan merece especial mención. En realidad existen dos sistemas de transporte, uno en las vesículas, probablemente responsable del empaquetamiento y reempaquetamiento de la dopamina en estos gránulos de secreción, y otro en la membrana plasmática presináptica, responsable de la recaptura de la dopamina liberada hacia la hendidura sináptica. El segundo de estos transportadores es un *cotransportador* de Na^+ , Cl^- y dopamina, es decir, para funcionar requiere la presencia simultánea de los dos iones mencionados, que son transportados junto con el sustrato primario: la dopamina. La razón de existir de este cotransporte es termodinámica, dado que en el gradiente

electroquímico del Na^+ , que está dirigido hacia el interior de la célula, existe una gran cantidad de energía almacenada, que se utiliza para mover a la dopamina del exterior al interior celular. El gradiente electroquímico del Na^+ es generado y mantenido por la bomba del Na^+ , una enzima presente en la membrana plasmática de todas las células, que en su operar consume la energía almacenada en el ATP, el combustible de las células. Haciendo un símil doméstico, podría decirse que la energía almacenada en el gradiente de Na^+ es energía potencial similar a la almacenada en un tinaco de agua en una azotea, que puede utilizarse, por ejemplo, para hacer girar un rehilete de riego, lo que equivaldría a mover a la dopamina de afuera hacia adentro de la célula. Naturalmente para subir el agua al tinaco se necesita una bomba, que gasta energía (la del ATP en la célula) estableciendo un gradiente o cabeza de presión de agua.

Es ineludible terminar con el tema del transportador de dopamina sin mencionar otra de sus interesantes peculiaridades, y ésta es, nada menos, su susceptibilidad a ser bloqueada con alta afinidad por la cocaína, lo cual resulta en un aumento en los niveles de dopamina en la hendidura intersináptica. La cocaína es un alcaloide natural que se obtiene de la planta de coca, y es uno de los psicoestimulantes más poderosos que se conocen. Como las anfetaminas, la cocaína produce un aumento en la actividad locomotora, aumenta la sensación subjetiva de tener mucha energía e induce estados de intensa euforia. En dosis altas, como las anfetaminas, puede producir síntomas psicóticos incluidos los delirios paranoides. Es una de las drogas más adictivas que se conocen. Parece ser que el aumento de dopamina en las terminales, a consecuencia de la inhibición del mecanismo de recaptura, desempeña un papel fundamental en la extraordinaria conducta adictiva de este alcaloide (34), aunque ésta no es toda la explicación, dado que la cocaína también bloquea los transportadores responsables de la recaptura de serotonina y norepinefrina, y otros inhibidores selectivos de la recaptura de dopamina, tales como el mazindol o la nomifensina no producen una conducta adictiva tan potente como la cocaína (14).

El otro sistema de transmisión sináptica que consideraremos es el de la serotonina. La historia es parecida a la de la dopamina, de tal manera que, con base en sus propiedades farmacológicas, en el principio se conocían sólo dos subtipos de receptores a la serotonina (5 hidroxitriptamina o 5-HT): los 5-HT₁ y los 5-HT₂ (30). Pronto la vida se complicó, de tal manera que las investigaciones más recientes revelan la existencia de por lo menos cuatro familias principales de receptores a la serotonina: 5-HT₁ a 5-HT₄. Para hacer las

cosas más complicadas y por lo tanto más interesantes, a su vez, la familia de los 5-HT₁, caracterizada por ser los receptores de alta afinidad por la serotonina, ha sido subdividida en seis subtipos: 5-HT_{1A} al 5-HT_{1F}. Basados en sus propiedades farmacológicas y en técnicas de biología molecular, se han identificado en el cerebro un total de 12 receptores distintos a la 5-HT, que incluyen a los mencionados más los 5-HT₅ al 5-HT₇ (33, 25). Con la excepción del receptor 5-HT₃, que pertenece al grupo de los receptores directamente acoplados a canales iónicos, los demás receptores a la 5-HT están acoplados a proteínas G. Los receptores 5-HT₃ se encuentran localizados en neuronas de la corteza, el hipocampo, la amígdala y los núcleos dorsales del rafe. Los 5-HT_{1B} y los 5-HT_{1D} están localizados en las terminales presinápticas y son responsables del control de la liberación de serotonina, otro ejemplo de inhibición presináptica.

Los cuerpos celulares de las neuronas que sintetizan serotonina yacen principalmente en dos núcleos localizados en el tallo cerebral: los *núcleos dorsal y medio del rafe*. El núcleo dorsal del rafe, ubicado en la porción ventral de la sustancia gris periacueductal, contiene el mayor número de neuronas serotoninérgicas. Se estima que en humanos este núcleo tiene alrededor de 165 000 neuronas. Prácticamente todo el cerebro recibe proyecciones de los núcleos del rafe (fig. IV.11). Esto de suyo se considera como evidencia anatómica de la diversidad de funciones conductuales y cognitivas en las que se haya implicada la 5-HT.

Los eventos que acontecen en las sinapsis serotoninérgicas se esquematizan en la figura IV.12. La 5-HT se sintetiza a partir del 5-hidroxitriptofano, que a su vez es sintetizado a partir de triptofano por acción de la enzima hidroxilasa del triptofano, que constituye el cuello de botella metabólico en la síntesis de 5-HT. Como la dopamina, una vez sintetizada, la 5-HT es empaquetada en vesículas secretorias. Una vez liberada, la 5-HT puede interactuar con receptores postsinápticos o con receptores presinápticos (autorreceptores). La mayoría de los receptores a la 5-HT están acoplados a proteínas G. Los 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y los 5-HT₄ están adaptados a la adenilato ciclasa, los cuatro primeros a través de G_i y el último a través de G_s. Por otro lado, los 5-HT_{1C} y los 5-HT₂ están acoplados al sistema de fosfoinosítidos a través de una proteína G_o. Los 5-HT₃, como ya mencionamos, están ajustados a canales, y pueden ser pre o postsinápticos. La 5-HT también puede ser sustrato para la MAO, la cual forma el metabolito 5-HIAA o ácido 5-hidroxi-indolacético. La serotonina liberada es recapturada por

las terminales mediante una proteína transportadora similar a la descrita para la dopamina. Esta proteína transportadora se bloquea con antidepresivos como la imipramina, la fluoxetina (PROZAC) y la amitriptilina, como se verá en detalle en el capítulo xx de este volumen.

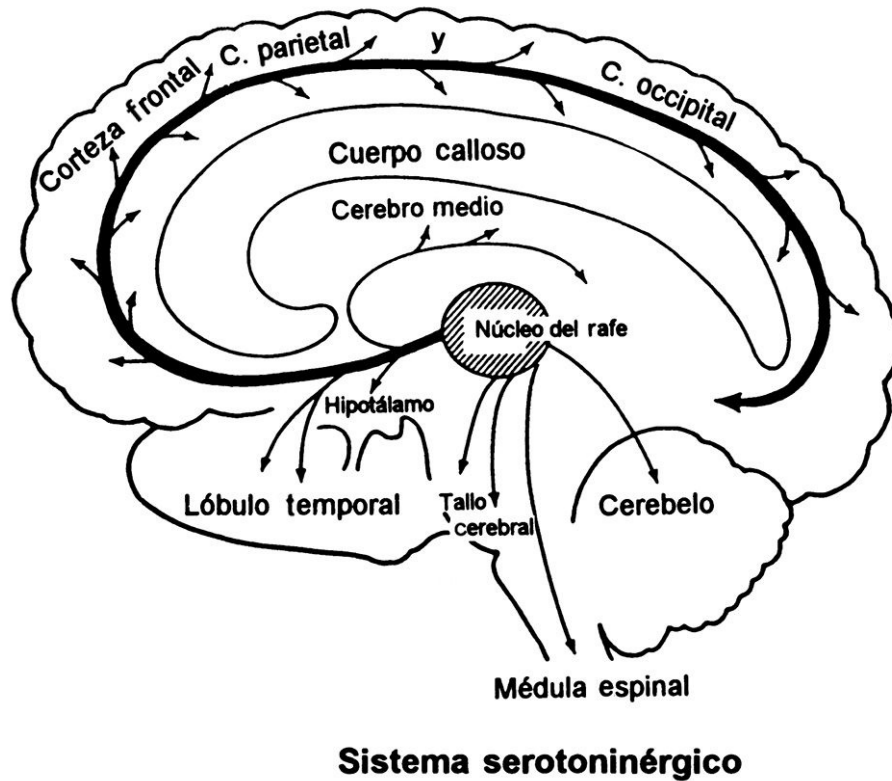


FIGURA IV.11. Distribución neuroanatómica del sistema serotoninérgico, como se explica en el texto.

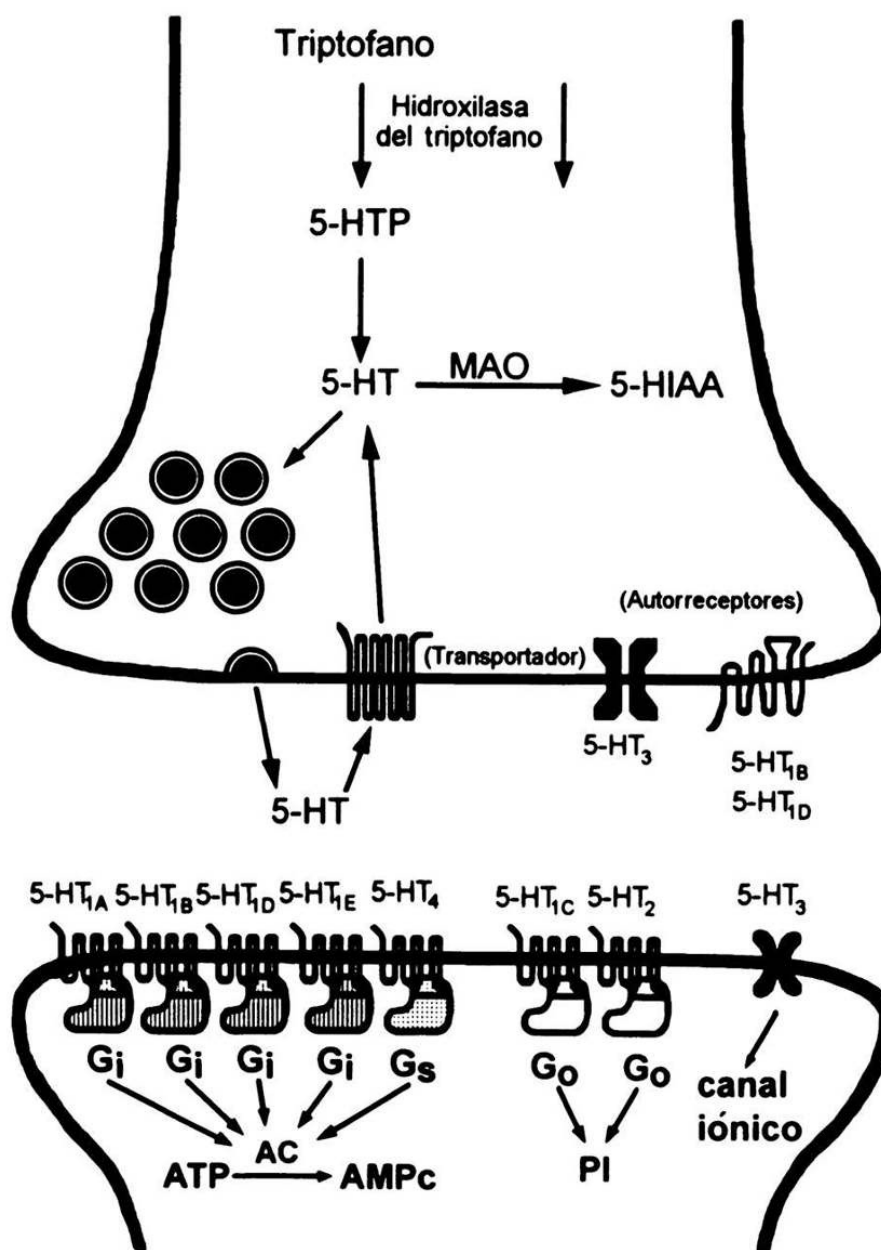


FIGURA IV.12. Esquema que resume los componentes de las sinapsis serotoninérgicas, como se explica en el texto. (Modificado de la referencia 25.)

EL OTRO ELEMENTO DEL SISTEMA NERVIOSO: LAS CÉLULAS GLIALES (11, 16)

El otro tipo de célula del que está constituido el tejido nervioso, además de las neuronas, es la glía o células gliales, cuyo nombre procede de la raíz griega *glía*, que significa *cemento*. Estas células carecen de axón y no son, hasta donde sabemos, elementos esenciales para procesar *directamente* la información en el sistema nervioso, por lo que no es sorprendente que, aunque tienen los canales iónicos necesarios para generar potenciales de acción, en condiciones fisiológicas no los generan. Sin embargo, tienen varias funciones vitales para el tejido nervioso: 1) sirven como elementos de soporte

para las neuronas, proveyendo el andamiaje sobre el que se sostienen éstas; 2) regulan el microambiente químico en la vecindad inmediata de las neuronas, lo cual es esencial para el normal funcionamiento de éstas; 3) algunas producen mielina, la cual funciona como una sustancia aislante alrededor de los axones, determinando la velocidad de conducción de éstos, y 4) otras son parte del sistema de defensa y se movilizan hacia zonas del tejido nervioso lesionado o infectado (podemos considerar que actúan como una especie de elementos del departamento de limpieza del sistema nervioso). Durante el desarrollo del sistema nervioso ciertos tipos de células gliales guían la migración de neuronas y dirigen el crecimiento de los axones hacia sitios específicos, como se verá en detalle en el capítulo v. El lector interesado en el fascinante tema del significado funcional de las células gliales debe consultar la espléndida obra de Helmut Kettenmann y Bruce Ransom, recientemente publicada (16).

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la asistencia técnica del fotógrafo Raúl Cardoso G. en la preparación de las ilustraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aidley, D. J. (1989). *The physiology of excitable cells*. 3ª edición. Cambridge University Press.
2. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Watson, J. D. (1994). *The molecular biology of the cell*. 3ª edición. Garland Publishing. Nueva York.
3. Álvarez-Leefmans, F. J. (1986). "Mecanismo de acción del carbonato de litio". *Psiquiatría* 2: 186-199.
4. Álvarez-Leefmans, F. J. (1994). *Las neuronas de don Santiago. Santiago Ramón y Cajal*. Consejo Nacional para la Cultura y las Artes y Pangea Editores. México.
5. Amara, S. G. "A tale of two families". *Nature* 360: 420-421.
6. Cheramy, A., Leviel, V. y Glowinski, J. (1981). "Dendritic release of dopamine in the *substantia nigra*". *Nature* 289: 537-542.
7. Churchland, P. S. y Sejnowski, T. J. (1992). *The computational brain*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.
8. Cohen, P. (1992). "Signal integration at the level of protein kinases, protein phosphatases and their substrates". *TIBS* 17: 408-413.
9. Dowling, J. E. (1968). "Synaptic organization of the frog retina: an electron microscopic analysis

- comparing the retinas of frogs and primates”. *Proc. R. Soc. Lond. (B)* 170: 205-228.
10. Geffen, L. B., Jessell, T. M. y Cuello, A. C. (1976). “Release of dopamine from dendrites in rat *substantia nigra*”. *Nature* 260: 258-261.
 11. Hall, Z. W. (1992). *Molecular Neurobiology*. Sinauer Associates. Sunderland. Massachusetts.
 12. Hille, B. (1992). *Ionic channels of excitable membranes*. 2ª edición. Sinauer Associates. Sunderland. Massachusetts.
 13. Hille, B. y Seeburg, P. H. (1995). “Signalling mechanisms”. *Current Opinion in Neurobiology* 5: 265-267.
 14. Hyman, S. E. y Nestler, E. J. (1993). *The Molecular Foundations of Psychiatry*. American Psychiatric Press. Londres.
 15. Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (1991). *Principles of neural science*. Appleton and Lange.
 16. Kettenmann, H. y Ransom, B. R. (1995). *Neuroglia*. Oxford University Press. Nueva York.
 17. Katz, B. (1969). *The Release of Neural Transmitter Substances*. Liverpool University Press.
 18. Lagnado, L. y Baylor, D. (1992). “Signal flow in visual transduction”. *Neuron* 8: 995-1002.
 19. Larkman, A. U. y Jack, J. B. (1995). “Synaptic plasticity: hippocampal LTP”. *Current Opinion in Neurobiology* 5: 324-334.
 20. Lenox, R. H. y Manji, H. K. (1995). “Lithium”. En: *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. A. L. Schatzberg y C. B. Nemeroff (comps.). American Psychiatric Press. Londres, pp. 303-349.
 21. Liscovitch, M. (1992). “Crosstalk among multiple signal-activated phospholipases”. *TIBS* 17: 393-399.
 22. Llinás, R. y Greenfield, S. A. (1987). “On line visualization of dendritic release of acetylcholinesterase from mammalian *substantia nigra* neurons”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 3047-3050.
 23. Llinás, R. y Hess, R. (1976). “Tetrodotoxin-resistant dendritic spikes in avian Purkinje cells”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 2520-2523.
 24. Lorente de Nó, R. y Condouris, G. A. (1959). “Decremental conduction in peripheral nerve integration of stimuli in the neuron”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 45: 592-617.
 25. Mansour, A., Chalmers, D. T., Fox, C. A., Meador-Woodruff, J. H. y Watson, S. J. (1995).

- “Biochemical anatomy: insights into the cell biology and pharmacology of neurotransmitter systems in the brain”. Capítulo 3, pp. 45-63. En: *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. A. L. Schatzberg y C. B. Nemeroff (comps.). American Psychiatric Press. Londres.
26. Marty, A. y Llano, I. (1995). “Modulation of inhibitory synapses in the mammalian brain”. *Current Opinion in Neurobiology* 5: 335-341.
 27. Nishizuka, Y. (1992). “Signal transduction crosstalk”. *TIBS* 17: 367.
 28. Nicholls, J. G., Martin, R. y Wallace, B. G. (1992). *From neuron to brain*. 3ª edición. Sinauer Associates. Sunderland. Massachusetts.
 29. Paz, O. (1987). “La casa de la mirada”. En: *Árbol adentro*. Seix Barral. México, pp. 127-133.
 30. Peroutka, S. J. y Snyder, S. H. (1979). “Multiple serotonin receptors: differential binding of [3-H]-lysergic acid diethylamide and [3-H]-spiperidol”. *Mol Pharmacol*. 16: 687-699.
 31. Rall, W. y Shepherd, G. M. (1968). “Theoretical reconstruction of field potentials and dendro-dendritic synaptic interactions in olfactory bulb”. *J. Neurophysiol*. 31: 884-915.
 32. Reed, R. R. (1990). “How does the nose know?” *Cell* 60: 1-2.
 33. Ruat, M., Traiffort, E., Leurs, R. y cols. (1993). “Molecular cloning, characterization, and localization of a high affinity serotonin receptor (5-HT₇) activating cAMP formation”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 8547-8551.
 34. Ritz, M. C., Lamb, R. J., Goldberg, S. R. y cols. (1987). “Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self administration of cocaine”. *Science* 237: 1219-1223.
 35. Seeman, P. y Van Tol, H. M. (1994). “Dopamine receptor pharmacology”. *TIPS* 15: 264-270.
 36. Shepherd, G. M. (1992). “Toward a consensus working model for olfactory transduction”. En: *Sensory Transduction*. D. P. Corey y S. D. Roper (comps.). Society of General Physiologists. The Rockefeller University Press, pp. 19-37.
 37. Shepherd, G. M. (1994). *Neurobiology*. 3ª edición. Oxford University Press. Nueva York.
 38. Shepherd, G. M., Brayton, R. K., Miller, J. P., Segev, I., Rinzel, J. y Rall, W. (1985). “Signal enhancement in distal cortical dendrites by means of interactions between active dendritic spines”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 2192-2195.
 39. Sokoloff, P. y Schwartz, J. C. (1995). “Novel dopamine receptors half a decade later”. *TIPS* 16: 270-275.
 40. Strange, P. (1994). “Dopamine D4 receptors: curiouser and curiouser”. *TIPS* 15: 317-319.

41. Stuart, G. J. y Sakmann, B. (1994). "Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites". *Nature* 367: 69-72.
42. Yuste, R. y Tank, D. W. (1996). "Dendritic integration in mammalian neurons, a century after Cajal". *Neuron* 16: 701-716.

V. MECANISMOS DE DESARROLLO Y PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ARTURO ÁLVAREZ-BUYLLA Y CARLOS LOIS

INTRODUCCIÓN

EL SISTEMA nervioso central (SNC) comienza a desarrollarse a partir de un epitelio aparentemente simple. Uno de los problemas menos comprendidos y más apasionantes de la neurobiología del desarrollo es entender cómo es que ese epitelio germinal se transforma en un órgano tan complejo como el cerebro, aparato regulador de muchas y variadas funciones corporales y sustrato de funciones mentales tan complejas como la memoria, la percepción, el comportamiento y la conciencia.

El SNC se forma siguiendo un programa de desarrollo rígido a la vez que es flexible o modificable. Así, la herencia (factores genéticos) y el ambiente (factores epigenéticos) contribuyen tanto a su construcción como a su mantenimiento. La herencia, a través de la ejecución de un “programa intrínseco” localizado en los genes, y el ambiente, a través de influencias físicas, químicas y aun culturales, modelan, esculpen y adaptan la estructura y la función del sistema nervioso.

El estudio de los mecanismos que determinan el ensamblaje del sistema nervioso y sus modificaciones, durante y después del desarrollo, tiene repercusiones importantes no sólo para entender el funcionamiento de nuestra propia mente, sino para explicar el origen de muchas condiciones patológicas, lo que permite enfocar el tratamiento adecuado de éstas. Más aún, el estudio de estos temas quizá sea importante en el diseño de sistemas inteligentes que en el futuro podrían rebasar nuestras propias capacidades mentales.

En el presente capítulo abordaremos el problema de la biología del desarrollo del sistema nervioso en dos partes: histogénesis y plasticidad. La *histogénesis* se refiere a los procesos mediante los cuales se genera y desarrolla el tejido nervioso. El estudio de la *plasticidad* tiene por objeto entender cómo se modifican los circuitos neuronales tanto durante la histogénesis como después de que ésta ha terminado. Como veremos, esta división es arbitraria ya que para que haya histogénesis es necesario que exista plasticidad y ésta, para operar, utiliza procesos histogénéticos.

En cuanto a la histogénesis del sistema nervioso, analizaremos algunos avances recientes en el conocimiento de la formación y subdivisión del epitelio neural, el nacimiento de las células constitutivas del sistema nervioso,

la migración de las neuronas y la formación de conexiones sinápticas. En lo que toca a los mecanismos de plasticidad, exploraremos la modulación sináptica, los cambios en las conexiones interneuronales, la neurogénesis posnatal y el remplazo de neuronas. *Concluimos que los procesos moleculares y celulares que operan en el ensamblaje del SNC son muy parecidos a los implicados en la plasticidad, es decir, la capacidad que tiene el sistema de modificarse. Esto sugiere que probablemente ambos procesos tienen una base común.* Dada su extensión y complejidad, resulta imposible hacer una revisión exhaustiva de estos temas, por lo que nos hemos concretado en los problemas de frontera, indicando cómo éstos han modificado nuestra concepción del desarrollo así como de la plasticidad del sistema nervioso central.

HISTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Etapas tempranas

La extraordinaria complejidad del SNC surge y es consecuencia de la proliferación y de la diferenciación del neuroectodermo, un epitelio pseudoestratificado, de apariencia simple y homogénea (véase cap. III). Las células del neuroectodermo se diferencian del resto de las células ectodérmicas en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario. Este epitelio forma una placa alargada, llamada *placa neural*, que se pliega longitudinalmente formando un surco que al cerrarse deviene en el *tubo neural* (61, 120), como se vio en el capítulo III. La parte ventral de la placa neural está en contacto con el mesodermo. Estudios clásicos del desarrollo del SNC sugerían que el mesodermo, y en particular la notocorda, inducían la formación del neuroectodermo que se origina en la placa neural (128). De acuerdo con esta idea, la formación de neuronas y otras células neurales requeriría la *inducción* de células ectodérmicas por algún factor de origen mesodérmico. En ausencia de ese supuesto factor inductor, las células ectodérmicas permanecerían indiferenciadas o generarían otros derivados ectodérmicos como la epidermis. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que células aisladas de embriones de la rana *Xenopus laevis*, en etapas muy tempranas del desarrollo, tales como la de *mórula* (que es una etapa anterior a la neurulación), son capaces de diferenciarse en neuronas cuando se cultivan *in vitro* (47). Este hallazgo indica que, contrario a las concepciones clásicas de inducción neural, las células ectodérmicas tienen la capacidad de diferenciarse en neuronas, en ausencia de factores inductores. Corroboran esta idea experimentos más recientes, realizados *in vivo*, que muestran que se puede formar tejido nervioso en ausencia de mesodermo

(59). Por otra parte, se ha encontrado que la inducción del mesodermo está mediada por la acción de factores de crecimiento, particularmente por la *activina*, uno de los miembros de la familia de factores de crecimiento TGF- β (*transforming growth factor*). Se ha demostrado que los embriones de rana con células dotadas de receptores no funcionales a la activina no forman mesodermo, pero sí desarrollan tejido nervioso. Este efecto puede también lograrse añadiendo *folistatina*, una hormona que se une a la activina con alta afinidad, impidiendo que esta última active a su receptor. En condiciones normales, la notocorda produce folistatina, lo cual sugiere que la formación del neuroectodermo *in vivo* ocurre gracias a la inhibición de la activina endógena (58).

Los hallazgos mencionados sugieren que la idea clásica de inducción de la génesis del tejido nervioso por el mesodermo necesita ser modificada. Es la acción de un factor inhibitorio sobre otro también inhibitorio lo que “permite” la diferenciación del tejido nervioso. En síntesis, la folistatina inhibe la acción de la activina, lo cual da lugar a la formación de tejido nervioso.

SUBDIVISIÓN DEL TUBO NEURAL

Dependiendo del nivel rostrocaudal que se considere, la estructura del SNC es muy distinta. El telencéfalo es radicalmente diferente al rombencéfalo o a la médula espinal. Se ha sugerido que esta compartimentación ocurre en etapas muy tempranas del desarrollo del tubo neural (70). Una de las incógnitas más importantes de la neurobiología del desarrollo es entender cómo se forman estas zonas de diferenciación transversal a lo largo del neuroeje. El problema se ha estudiado en mayor detalle a nivel del rombencéfalo.

En etapas tempranas del desarrollo, el rombencéfalo empieza a subdividirse formando *rombómeros*, es decir, engrosamientos periódicos, verdaderas protuberancias transversales separadas por surcos (80, 81). Los rombómeros son territorios bien delimitados de tejido nervioso en desarrollo, de tal manera que las células de uno se mezclan entre sí, pero no con las de rombómeros adyacentes. Más aún, estos engrosamientos, en número de 11, dispuestos a lo largo del rombencéfalo, coinciden con la expresión alternada de genes llamados *hox* (60), que se aislaron originalmente del genoma de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, donde desempeñan un papel central en la segmentación del embrión (97). En forma equivalente a lo que sucede en la *Drosophila*, los genes *hox* de los mamíferos, que de alguna forma especifican la segmentación del rombencéfalo, se encuentran organizados secuencialmente en el genoma (50).

Se cree que la expresión regional de los genes *hox* proporciona

información topográfica o “posicional” a las células que se encuentran en los territorios en donde estos genes se expresan. Esta información “posicional” condiciona la diferenciación y la conectividad de las células en cada compartimiento. Existe evidencia de que los límites de cada rombómero sirven de barrera para la extensión de algunos axones o para la migración de células (41).

Además de los genes responsables de la especificación regional transversal, existen genes que se expresan en distintos compartimentos organizados longitudinalmente a lo largo del eje dorsoventral (105). De esta forma, distintos grupos de células pueden determinar su posición a lo largo y a lo ancho del SNC en desarrollo, por coordenadas transversales y longitudinales relacionadas con la expresión de dichos genes.

En regiones rostrales al rombencéfalo, la organización neuromérica es menos evidente y más compleja (fig. v.1). Poco después de haberse cerrado el tubo neural en su parte más anterior, se forma una vesícula denominada *prosencéfalo primario*. La flexión del tubo neural en un ángulo mayor de 90° a nivel del mesencéfalo (flexión cefálica) hace difícil definir el eje longitudinal del prosencéfalo, de manera que la morfogénesis de éste es más compleja que la del rombencéfalo. Sin embargo, en analogía con el rombencéfalo, la expresión regional de algunos genes como los *Dlx-1* y 2, *Wnt-3* o *Gbx-2* sugiere la presencia de compartimentos bien definidos en el prosencéfalo llamados *prosómeros* (105). Se ha sugerido que el prosencéfalo se subdivide transversalmente en seis prosómeros (105). La expresión de los genes mencionados no ocurre en la totalidad de la extensión de cada prosómero. Como en el rombencéfalo, la combinación de coordenadas longitudinales y transversales establece fronteras morfogenéticas determinantes en la formación de estructuras específicas del SNC.

NACIMIENTO DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso embrionario está formado, como ya mencionamos, por el tubo neural, constituido por el epitelio neural, un epitelio germinativo que consiste, inicialmente, en una sola capa de células, que se extiende desde el lumen del tubo neural o lumen ventricular hasta la superficie externa del sistema nervioso embrionario. Este neuroepitelio se caracteriza por un vigoroso proceso de división celular, de tal manera que con el tiempo algunas células posmitóticas empiezan a migrar del lumen hacia la periferia de éste. Conforme las células adyacentes al lumen continúan dividiéndose, aquellas que emigran hacia la periferia forman una segunda capa alrededor del mismo. Conforme se le van añadiendo más células, la nueva capa se hace

progresivamente más gruesa. Esta nueva capa de células se denomina del *manto* o *zona intermedia* (ZI) y la capa germinal de la zona ventricular recibe el nombre de *zona ventricular* (ZV). Esta última se transformará más tarde en el epéndimo (*vide infra*). Las células de la ZI se diferencian en neuronas y células gliales. Las neuronas establecen contactos entre ellas y envían axones hacia la superficie externa del tubo, formando una zona pobre en cuerpos celulares y rica en prolongaciones neuríticas y gliales que se denomina *zona marginal* (fig. V.2).

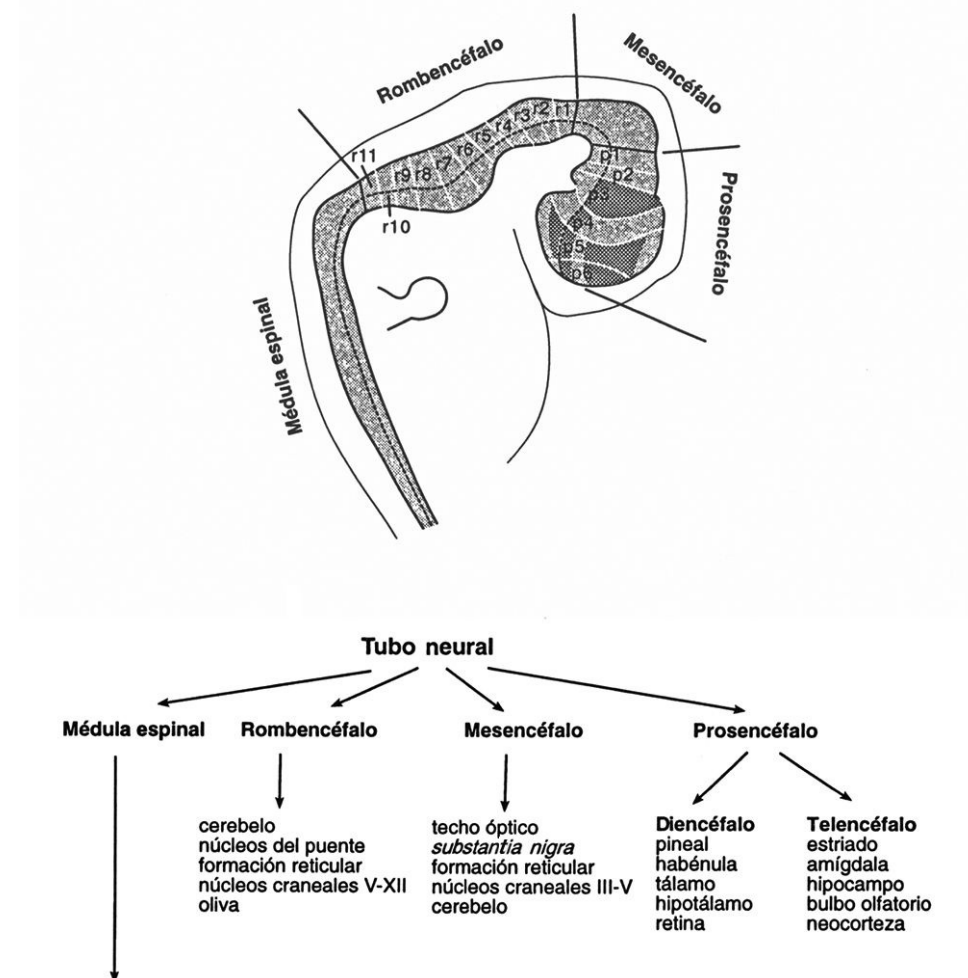


FIGURA V.1. Subdivisiones del SNC embrionario y sus principales derivados. En la tabla inferior listamos las regiones principales a las que dan lugar cada una de las subdivisiones. Los neurómeros en el rombencéfalo (rombómeros, r1... r11) y en el prosencéfalo (prosómeros, p1... p6) están indicados. Sombreadas en oscuro se indican las zonas de expresión de los genes *Dlx 1/2* (véase texto). La línea discontinua indica el límite entre la placa lateral y la placa dorsal y define el eje longitudinal del SNC en desarrollo. Nótese cómo la expresión de los genes *Dlx* respeta fronteras de varios prosómeros y cómo la expresión de estos genes también está limitada dorso-ventralmente. Esto sugiere que desde muy temprano en el desarrollo se establecen “parcelas” neuroepiteliales que darán lugar a distintas

regiones del SNC adulto. (Modificado de la referencia 105.)

A diferencia de la mayoría de los territorios del SNC embrionario, donde la zona proliferativa o germinativa sólo se encuentra, como hemos visto, en la ZV, en el *telencéfalo* se forma una segunda capa proliferativa adyacente a la ZV, llamada zona subventricular (ZSV) (61). La mayoría de las neuronas del SNC nacen en la ZV y en la ZSV. De estas zonas, las neuronas recién formadas migran hacia el resto del parénquima nervioso, donde terminan de diferenciarse. La glía también es progenie de la ZV y de la ZSV; sin embargo, a diferencia de las neuronas, los precursores gliales continúan dividiéndose en sitios alejados de la ZV y de la ZSV.

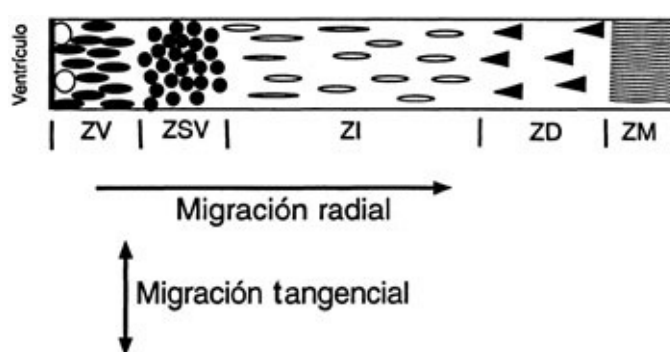


FIGURA V.2. Esquema de la pared del SNC durante el desarrollo. La zona ventricular (ZV) es la zona proliferativa primaria, de donde surge la mayoría de las neuronas y células gliales. Las mitosis en la ZV (aquí representadas como círculos vacíos) ocurren en contacto con la luz ventricular. La ZV en etapas más avanzadas del desarrollo genera una segunda zona proliferativa llamada zona subventricular (ZSV). Las células que nacen en la ZV y ZSV migran a través de la zona intermedia (ZI) a la zona de diferenciación (ZD). En regiones del SNC como la corteza cerebral, la ZI y la ZD están bien diferenciadas. Sin embargo, en muchas otras regiones del SNC en desarrollo las células de la ZI y la ZD se encuentran mezcladas y no es posible distinguir estas dos capas. La zona más superficial de la pared del SNC en desarrollo es la zona marginal (ZM). La migración de precursores de neuronas ocurre en forma tangencial o radial.

En el adulto, el epitelio de revestimiento de los ventrículos está formado por varios tipos de células comúnmente denominadas *células endoteliales*. Por su localización anatómica y por la capacidad que tienen algunas células de las paredes ventriculares del cerebro adulto para generar neuronas, aquí nos referiremos a todas las células del epitelio adyacente a los ventrículos, incluyendo las células endoteliales, como células de la ZV. Análogamente, en algunas zonas del cerebro adulto persisten células en la ZSV denominadas por algunos autores como *células subendoteliales*.

De esta sinopsis de la histogénesis del tejido nervioso se desprende que los mecanismos reguladores de la proliferación en la ZV y en la ZSV, así como los

que subyacen a la migración neuronal, son de vital importancia para la formación del SNC. Poco se conoce acerca de los mecanismos que regulan la proliferación de las células precursoras neuronales. Existe evidencia de que algunos factores de crecimiento alteran la proliferación de células de la zv (115, 136). Sin embargo, es probable que la regulación de la proliferación de células precursoras del SNC implique mecanismos más complejos que la aparentemente simple acción de uno o varios factores de crecimiento. De hecho, se ha encontrado que el contacto celular en las zonas proliferativas es importante para la división de precursores neuronales (44).

MIGRACIÓN DE NEURONAS JÓVENES

A las neuronas migradoras jóvenes se les ha llamado incorrectamente, en muchas publicaciones, *neuroblastos*. La terminación “blasto” implicaría que se trata de células con capacidad proliferativa. Sin embargo, la mayoría de las células que escapan de las zonas proliferativas, migrando y diferenciándose en neuronas, cesan de dividirse. A estas células posmitóticas, que aún no han completado su diferenciación en neuronas maduras, les llamamos más correctamente *neuronas jóvenes*.

Los mecanismos que guían la migración de las neuronas jóvenes desde sus sitios de nacimiento hacia aquellos en donde se diferencian son en gran parte desconocidos. En la actualidad se conocen dos formas de migración neuronal: la radial y la tangencial. De estos dos modos de migración neuronal, el radial es el mejor estudiado. En la migración radial, las neuronas recién formadas que salen de la zona ventricular se asocian con prolongaciones de células gliales que les sirven a manera de andamio y guía para desplazarse (radialmente) hacia regiones más superficiales del cerebro.

La migración radial alrededor de la glía ocurre en muchas partes del SNC, pero ha sido estudiada con mayor detalle en la corteza cerebral y en la cerebelosa. En esta última, las células precursoras de las neuronas granulares nacen superficialmente en la capa granular externa, constituyéndose así en uno de los pocos ejemplos de proliferación de precursores neuronales fuera de la zv. Las células granulares jóvenes, recién formadas en esta zona proliferativa, migran hacia la capa granular interna a través de la capa molecular, deslizándose por las prolongaciones radiales de la llamada glía de Bergman, característica del cerebelo (109). Este modo de migración ha sido también demostrado *in vitro*, en preparaciones de células de la capa granular externa co-cultivadas con células gliales astrocíticas (36). En estos cultivos se ha demostrado que las células nerviosas se desplazan asociadas a las prolongaciones de las células gliales, de manera saltatoria. Más aún, ha sido

posible filmar la migración radial en rodajas de corteza cerebral embrionaria mantenidas *in vitro* (68, 100), observándose también un patrón de migración saltatoria en el que los periodos de motilidad se alternan con otros en los que las células permanecen estacionarias. Se ha podido medir la velocidad promedio con la que ocurre el desplazamiento de las neuronas (100) y se ha encontrado que es de 10 a 30 $\mu\text{m/h}$.

Tanto los estudios morfológicos en rodajas de tejido nervioso como los realizados en cultivos muestran una estrecha asociación entre la neurona migradora y la prolongación de la célula glial que le sirve de guía. Se ha postulado que en esta asociación desempeñan un papel importante ciertas moléculas conocidas como moléculas de adhesión celular o simplemente CAMS, que es la abreviatura derivada de su nombre en inglés: *cell adhesion molecules* (106). Sin embargo, la mayoría de las CAMS relacionadas con el proceso de migración se expresan tanto en las neuronas como en las células gliales y son homofílicas, es decir, tienen afinidad por CAMS del mismo tipo. Este hecho hace difícil explicar el fenómeno de afinidad específica de la neurona migradora por la glía radial. Se han aislado otras proteínas que se encuentran localizadas en los sitios de contacto entre la membrana neuronal y la de la glía radial (23). El estudio de estas proteínas, sin duda alguna, ayudará a esclarecer la naturaleza de los mecanismos moleculares del fenómeno de migración radial.

La migración de neuronas está asociada a cambios morfológicos y dinámicos de su *citoesqueleto*. Aunque sabemos relativamente poco acerca de los mecanismos moleculares subyacentes a la motilidad neuronal, en estudios realizados en rodajas de cerebelo, mantenidas *in vitro*, se ha encontrado que las neuronas migradoras muestran fluctuaciones en la concentración del calcio iónico intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) durante su desplazamiento (68) y la reducción en los niveles de Ca^{2+} extracelular resulta en una disminución en la velocidad de migración de estas neuronas. Por otro lado, se sabe que en otras células, el Ca^{2+} desempeña un papel importante en el ensamblaje de proteínas implicadas en la motilidad celular (143). Todo esto hace pensar que el Ca^{2+} intracelular está implicado en el proceso de migración neuronal. Más aún, los cambios en la concentración del calcio iónico intracelular observados en neuronas migradoras parecen ser consecuencia de la activación de receptores al glutamato del tipo NMDA (véase cap. VI), localizados en la membrana plasmática de estas células (69). Es posible que desde el momento en el que una neurona comienza a desplazarse sea ya sensible a la acción de neurotransmisores secretados por células vecinas, incluso antes de que se

formen contactos sinápticos entre ellas. Es concebible que determinados neurotransmisores secretados por células vecinas a las migradoras influyan sobre la velocidad y dirección con las que estas últimas se desplazan y maduran.

En la década de los setenta, cuando estudios ultraestructurales demostraron la estrecha asociación entre neuronas corticales migratorias y las prolongaciones radiales de células gliales, se creyó que *todas* las neuronas del SNC en desarrollo migraban radialmente. Sin embargo, más recientemente se ha podido demostrar que muchas neuronas migran en dirección perpendicular a la orientación de la glía radial, o lo hacen en zonas donde no existen prolongaciones radiales de las células gliales (109, 137). A esta forma de migración neuronal se la conoce como *migración tangencial*, por ocurrir en dirección paralela al plano de la pared ventricular.

Los mecanismos subyacentes a la migración tangencial se conocen menos que los de la migración radial. En algunos casos son los axones de otras neuronas de maduración más temprana los que sirven de guía para la migración de otras neuronas, como es el caso de las neuronas que migran ventromedialmente del labio rómbico para formar los núcleos del puente (109). Son también axones los que sirven de guía en el asombroso proceso de migración neuronal que se origina fuera del tubo neural, desde el epitelio olfatorio hasta el hipotálamo (121). En este caso, las neuronas que migran son las que secretan factor liberador de la hormona luteinizante. Los mecanismos moleculares de la migración tangencial guiada por axones no se conocen, aunque se ha postulado que son CAMS de afinidad neurona-neurona las que promueven el establecimiento de contactos entre las células migradoras y las células guía (106).

Aun en la corteza cerebral, donde domina el proceso de migración radial, algunas neuronas migran tangencialmente (100). Usando *retrovirus recombinantes* con marcadores genéticos, ha sido posible estudiar la migración de células en el SNC en desarrollo. Los retrovirus son virus que convierten su ARN en ADN por medio de una enzima llamada *transcriptasa reversa*. Esto confiere a estos virus la capacidad de integrarse al ADN de una célula huésped y de su progenie. Con esta técnica puede seguirse, con razonable certeza, la progenie de una sola célula precursora en la ZV que haya sido infectada por uno de estos retrovirus (27, 118). Estudios realizados con esta técnica han desencadenado una gran polémica en torno a la migración de células del mismo linaje y su dispersión en la corteza cerebral (108, 139). Algunos trabajos apoyan la idea de dispersión limitada, sugiriendo que la

migración es preponderantemente radial (100), mientras que otros sugieren la existencia de una gran dispersión de células, con neuronas derivadas de una sola clona, que se desplazan tangencialmente incluso hacia la corteza frontal y la occipital (138). Esta controversia está lejos de resolverse y es posible que la conclusión sea que las trayectorias seguidas por las neuronas recién formadas tengan tanto un componente tangencial como uno radial. Estudios *in vitro* realizados en rodajas de tejido nervioso embrionario demuestran que aunque la mayoría de las neuronas corticales migran radialmente, algunas lo hacen tangencialmente en la capa intermedia (100) o incluso dentro de la zv y de la ZSV.

Las neuronas jóvenes tienen la capacidad de detectar el sitio exacto donde debe terminar su migración y donde se establecerán, formando entonces árboles dendríticos y proyecciones axónicas. Ya Ramón y Cajal (1852-1934) reconoció que algunas neuronas, aun antes de concluir su migración, empiezan a formar axones y dendritas (111). Se desconoce la naturaleza de las “claves” y de los mecanismos que “informan” a las neuronas migratorias que han llegado al sitio donde deberán diferenciarse. Es posible que las neuronas que han migrado y que han llegado a su destino final pierdan su afinidad por las prolongaciones celulares que les guiaron hasta ese sitio y expresen nuevas afinidades por otras neuronas o células no neuronales localizadas en el entorno del sitio de diferenciación.

La histogénesis de las distintas regiones del SNC depende de la llegada de células de distintos tipos a tiempos determinados. Los estratos celulares que resultan de este plan son específicos para cada región, lo cual explica en parte las particularidades histológicas del SN, de sus circuitos y de sus funciones. Esta llegada de neuronas a distintas zonas del SNC de manera secuencial ha sido estudiada en detalle en la corteza cerebral, donde las capas más profundas se forman primero que las más superficiales (8). Existe evidencia de que, en la neocorteza, las células precursoras localizadas en la zv “toman la decisión” sobre qué tipo de neurona formar durante su última división (87). Esto sugiere que, al menos para el caso de la corteza, las neuronas recién formadas “acotan” o “restringen” sus posibilidades de diferenciación incluso antes de iniciar su migración. Algunos autores defienden la idea de que la identidad neuronal y el plan histogenético están prestablecidos en las células de la zv, en forma de “protomapas”. Este modelo se ha sugerido específicamente para el caso de la neocorteza (108). Otros apoyan la idea de que la histogénesis de muchas zonas del SNC depende de factores epigenéticos en el sitio de diferenciación de las neuronas tras haber completado su

migración (138).

PRINCIPIOS QUE RIGEN LA FORMACIÓN DE CONEXIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO

Don Santiago Ramón y Cajal se asombraba de la capacidad que tienen los axones de las neuronas jóvenes para desplazarse por rutas específicas y establecer contactos sinápticos de gran precisión topográfica. El famoso neurohistólogo español sugirió que la especificidad de las conexiones formadas entre distintas neuronas del sistema nervioso podría ser el resultado de procesos quimiotácticos y neurotrópicos (110, 111). Años más tarde, Roger Sperry, premio Nobel en 1981, postuló que la quimioafinidad podría explicar no sólo el crecimiento ordenado de axones por rutas específicas, sino además el establecimiento de contactos sinápticos con neuronas blanco (129). Subyace a esta hipótesis la idea de que existe un programa genético intrínseco que determina la especificidad de las conexiones sinápticas definitivas. Contrastando con esta hipótesis, existe otra que postula que la migración inicial de los axones es parcialmente aleatoria y que es la actividad neuronal de la que finalmente depende el modelaje de las conexiones (141). Este último caso sería un ejemplo del viejo adagio que dice: “la función hace al órgano”. A pesar del interés del debate generado por estas dos posturas hasta cierto punto extremas, las verdades en biología siempre son conciliadoras, de tal manera que, como veremos, ambas hipótesis tienen algo de cierto.

Estudios realizados en insectos y peces, en los que es posible observar directamente el comportamiento de las células en crecimiento, sugieren que los axones son “guiados” dentro del embrión siguiendo rutas muy bien definidas. Parece ser que a los primeros axones en crecimiento, o axones “pioneros”, les sirven de “guía” células gliales que se encuentran en el camino, la matriz extracelular y otras células especializadas de la línea media (13, 67). A su vez, estos axones “pioneros” marcan el camino de muchos otros que les siguen. La fasciculación específica entre los axones “pioneros” y los secundarios parece ser determinante para que los axones de un tronco nervioso “encuentren” a sus células blanco. Es frecuente que los conos de crecimiento de un axón lleguen a lugares donde se cruzan varios troncos nerviosos. En estos “cruceros” los conos de crecimiento “tienen que elegir la ruta adecuada”. La asociación con axones del tronco nervioso correcto parece estar determinada por moléculas específicas localizadas en la superficie de los axones, que favorecen la asociación con un tipo determinado de axón y la previenen con otros (14).

Se podría argüir que el sistema nervioso de los insectos o el de los peces no constituyen modelos representativos que permitan explicar los

mecanismos de guía axónica en sistemas nerviosos más complejos. Sin embargo, todo parece indicar que tanto en las aves como en los mamíferos los axones embrionarios son también guiados, *inicialmente*, por quimioafinidad y no por mecanismos dependientes de su actividad eléctrica (*vide infra*). Esto ya había sido sugerido desde 1984 por W. A. Harris, basado en estudios realizados con tetrodotoxina, una sustancia que bloquea los impulsos nerviosos por su capacidad de bloquear específicamente a los canales de Na^+ de las neuronas. Harris demostró que los embriones de rana que crecen en la presencia de tetrodotoxina desarrollan un modelo de conexiones aparentemente normal (56). No obstante, experimentos más recientes han demostrado que la actividad eléctrica neuronal es importante para el establecimiento *final* de las conexiones sinápticas. De manera análoga a lo que sucede en los peces y en los insectos, en los vertebrados superiores las señales locales en las rutas de migración de los axones son determinantes para guiar su camino (133), aunque la actividad eléctrica desempeña un papel fundamental en el establecimiento final de la conectividad sináptica.

¿CUÁL ES LA NATURALEZA DE LAS SEÑALES QUE GUÍAN EL CURSO QUE SIGUEN LOS CONOS DE CRECIMIENTO DE LOS AXONES EMBRIONARIOS?

Cada vez se acumula más evidencia en favor de que se trata de las CAMS, las integrinas y algunas moléculas de la matriz extracelular (113). Ha sido posible identificar glicoproteínas que se expresan únicamente en algunos troncos nerviosos y que pueden ser determinantes para la fasciculación selectiva de los axones (35). Sin embargo, no está completamente claro que la guía por adhesión selectiva sea suficiente para explicar la diversidad y la especificidad de las rutas de migración axónica. Como ya mencionamos, Ramón y Cajal ya había intuido la existencia de factores quimiotrópicos que podrían dirigir el crecimiento de los axones. Experimentos recientes han demostrado la existencia de factores difusibles que influyen sobre la dirección que toman los axones en crecimiento. Durante el desarrollo de la médula espinal del pollo, se han encontrado factores quimiotrópicos que guían el crecimiento de los axones de células comisurales hacia la parte ventral de la médula espinal, que es la zona donde estos axones se decusan (130). Si se colocan fragmentos de la placa del piso de la médula espinal en la parte dorsal de un explante de médula, los axones de las neuronas comisurales crecerán dorsalmente (fig. v.3). Análogamente, cuando la placa del piso de la médula se coloca en situación anterior o posterior al fragmento de médula, la trayectoria normal de estos axones se ve afectada por un factor que actúa a distancia y que al parecer es secretado por células localizadas en la placa del piso de la médula espinal. Recientemente se ha aislado una proteína de la placa del piso de la

médula espinal del pollo que al parecer es la responsable de esta actividad quimiotrópica (64). Fenómenos de quimiotropismo similares a los aquí descritos han sido demostrados en la guía de axones del nervio trigémino hacia el epitelio maxilar (82) y en la proyección de axones de la corteza cerebral al puente (99). Más aún, las extremidades en crecimiento y los músculos parecen secretar factores quimiotrópicos que guían la dirección de los axones que surgen de las motoneuronas (72).

Además de factores quimiotrópicos se han identificado *factores de repulsión* o *quimiorrepelentes*, que provocan el colapso y la retracción del cono de crecimiento axónico (65). Un ejemplo de quimiorrepulsión es el colapso de los conos de crecimiento que se observa en los axones de neuronas del sistema nervioso simpático cuando entran en contacto con axones de neuronas sensoriales (91). Esto explica por qué los axones de las neuronas del simpático normalmente salen del tubo neural a través de las raíces ventrales, formando fascículos con los axones motores, y no por las dorsales, donde entran los axones de las neuronas sensoriales. Los factores de atracción o de repulsión a que nos referimos son secretados a distancia de los sitios donde actúan y probablemente forman gradientes de concentración en el tejido en cuyo seno crecen los axones. Siendo los conos de crecimiento pequeños en relación con el territorio en el cual se generan dichos gradientes, será interesante determinar los mecanismos mediante los cuales los conos de crecimiento axónico “detectan” la concentración de estos factores de atracción o repulsión, así como el mecanismo mediante el cual la señal es detectada y traducida en una respuesta.

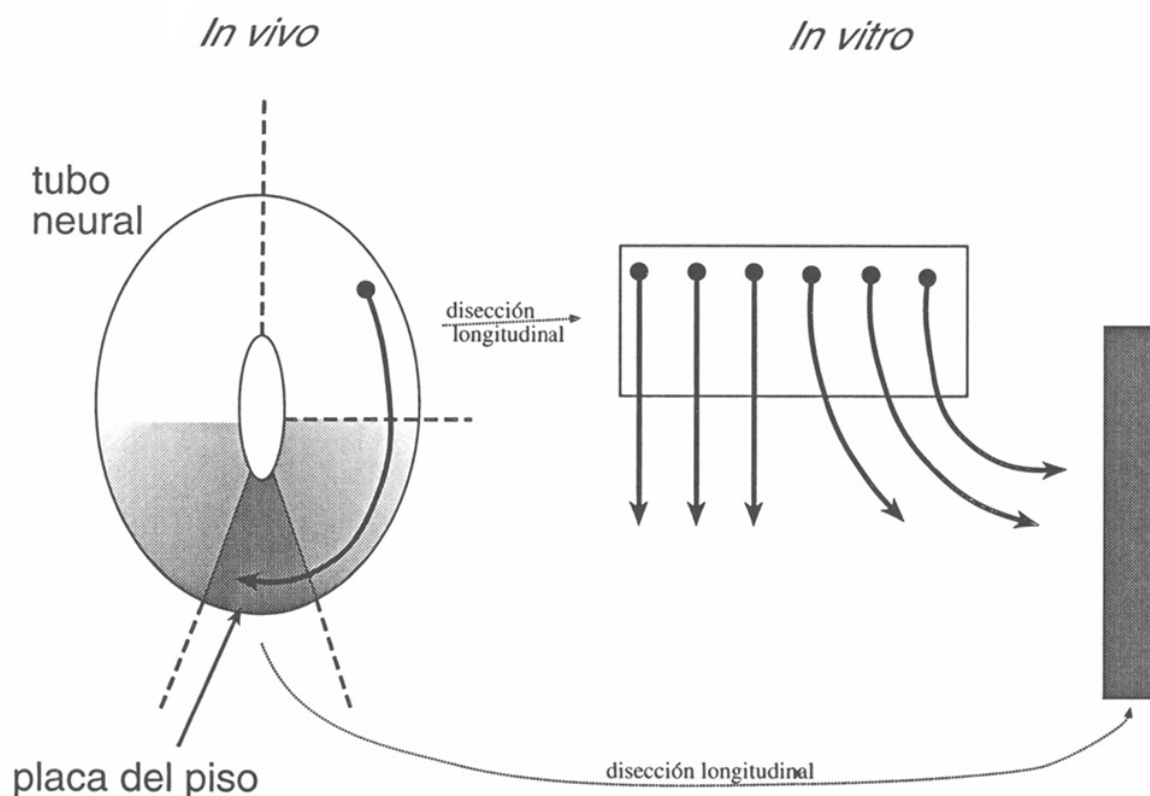


FIGURA V.3. Demostración experimental de la existencia de gradientes quimiotrópicos para la guía de axones comisurales en el tubo neural. In vivo los axones de las células comisurales que se encuentran en la parte dorsal del tubo neural crecen ventralmente hacia la placa del piso. Si se aísla la parte dorsal del tubo neural y se extiende longitudinalmente in vitro, en forma perpendicular a un explante de placa del piso, entonces los axones de las células comisurales se desvían en la dirección del explante de placa del piso. (Modificado de la referencia 130.)

Hasta aquí hemos revisado varios de los mecanismos que guían la trayectoria de los axones, como son la quimioafinidad y la quimiorrepulsión por factores presentes en el entorno de los conos de crecimiento que son secretados ya sea a distancia o que se encuentran en la superficie de células locales. Todos estos estudios apoyan la hipótesis quimiotáctica. Sin embargo, la actividad neural también desempeña un papel importante en el desarrollo de las conexiones nerviosas. Esto ha sido demostrado en el sistema visual de algunos vertebrados, en los que las células ganglionares de la retina envían sus axones al cuerpo geniculado lateral en el tálamo, como en los mamíferos, o al techo óptico del mesencéfalo como en los peces, anfibios, aves y reptiles, formando un modelo topográfico o mapa de conexiones bien establecido y relativamente fácil de estudiar. Se ha encontrado que la formación de esos mapas en el cuerpo geniculado o en el techo óptico depende de la actividad eléctrica coordinada de grupos de neuronas, que favorece la segregación de contactos sinápticos, estableciendo patrones topográficos definidos. Por

ejemplo, en los peces, la regeneración del nervio óptico después de haber sido lesionado resulta en el restablecimiento de conexiones sinápticas en el techo óptico, dando lugar a la formación de mapas topográficamente equivalentes a los que existían antes de la lesión. Sin embargo, cuando la actividad eléctrica de los axones del nervio óptico se bloquea por la aplicación de tetrodotoxina, los mapas topográficos que se forman son toscos y carecen de la precisión del mapa normal (90). Esto mismo sucede cuando los peces son expuestos a luz estroboscópica durante el periodo de regeneración del nervio óptico (119). Estos experimentos sugieren que la actividad coordinada y alternada (no simultánea) de grupos de axones es necesaria para el establecimiento de mapas precisos.

Contrario a lo que podría pensarse por su apariencia, uno de los modelos biológicos más elegantes para el estudio del efecto que tiene la actividad eléctrica en el desarrollo de las conexiones nerviosas es la llamada *rana de tres ojos* (32). Sí, la rana de tres ojos... No se trata de un monstruo producto de la evolución, sino de un organismo generado experimentalmente por el implante de un tercer ojo, que se coloca en la “frente” de una rana en etapas larvárias. En las ranas normales las proyecciones de la retina al techo óptico son estrictamente contralaterales, de tal manera que los axones de cada ojo se proyectan al techo óptico del hemisferio opuesto. En las ranas implantadas, el tercer ojo proyecta axones a uno de los dos techos ópticos, donde compiten por los sitios de contacto sináptico con los axones procedentes de la retina que normalmente se proyecta hacia ese techo óptico. Curiosamente, las terminales nerviosas del ojo normal y las del ojo implantado se segregan en bandas, reminiscentes de las bandas de dominancia ocular características de la corteza visual de los mamíferos (32, 74). La formación de estas bandas en la rana de tres ojos depende de la actividad neural ya que éstas no se forman en la presencia de tetrodotoxina (54), o cuando los receptores glutamatérgicos tipo NMDA se bloquean por medios farmacológicos. Esto sugiere que la actividad neural integrada en las sinapsis es importante para la formación de bandas de dominancia ocular en el techo óptico.

En los mamíferos, los axones de las células ganglionares de la retina de cada ojo terminan formando bandas alternantes en el cuerpo geniculado lateral, localizado en el tálamo. En etapas tempranas del desarrollo no existe tal segregación en bandas, sino que los axones de la retina de ambos ojos se distribuyen homogéneamente en todas las capas del cuerpo geniculado. La segregación topográfica de las terminales axónicas de las células ganglionares depende de la actividad neural, pues no ocurre cuando ésta queda abolida experimentalmente con tetrodotoxina (124). Llama la atención el hecho de

que esta segregación se produzca *antes* del nacimiento, incluso antes de que maduren los fotorreceptores retinianos, lo cual sugiere que es la actividad espontánea de las células ganglionares *in utero* y no la visión posnatal la que modela el tipo de conexiones característico del cuerpo geniculado. Más aún, con un sistema que permite el registro simultáneo de la actividad eléctrica de hasta 100 neuronas ganglionares, en explantes de retina embrionaria ha sido posible demostrar que estas células disparan impulsos nerviosos de manera espontánea (88). El modelo de actividad espontánea se esparce en forma de ondas que se propagan siguiendo un curso aleatorio, a través de la retina. Se ha postulado que estos patrones de actividad eléctrica son fundamentales en la formación de los “mapas” de conexiones en el cuerpo geniculado. Por ejemplo, células ganglionares vecinas tienen una probabilidad mayor de disparar potenciales de acción en forma simultánea o casi simultánea, lo cual puede determinar que sus terminaciones en el cuerpo geniculado se establezcan una cerca de la otra. La actividad espontánea también parece determinar la formación de conexiones entre neuronas en otras partes del SNC, como la neocorteza (144).

FENÓMENOS REGRESIVOS EN EL DESARROLLO NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Hasta ahora hemos descrito ejemplos del desarrollo progresivo del sistema nervioso: nacimiento, migración, diferenciación de neuronas, crecimiento de axones y establecimiento de contactos sinápticos. Además de estos procesos existen fenómenos *regresivos* mediante los cuales las neuronas y sus axones son eliminados. La interacción entre fenómenos progresivos y regresivos es fundamental en el proceso de “esculpir” la anatomía y la función del SNC. En esta sección nos concentraremos en el análisis del fenómeno regresivo más drástico: la muerte neuronal, ya que es el proceso mejor estudiado.

La eliminación de neuronas en la corteza cerebral sirve muy bien de ejemplo ilustrativo de la importancia y magnitud de los fenómenos regresivos durante el desarrollo del SNC. En observaciones hechas en monos, se calcula, en función del número de axones en el cuerpo calloso, que durante el primer año de vida del animal, cada segundo muere una neurona cortical de proyección contralateral (71). Esta eliminación masiva de neuronas, lejos de ser patológica, es esencial para el desarrollo normal del cerebro.

A pesar de la gran cantidad de neuronas que mueren como parte del desarrollo normal del SNC, el fenómeno no fue identificado como un proceso histogénético importante hasta mediados del siglo xx. Ramón y Cajal hizo algunas alusiones al fenómeno de retracción o regresión de ramificaciones

nerviosas y al exceso de neuronas migratorias generadas durante el desarrollo, que él llamaba indiscriminadamente *neuroblastos*; sin embargo, el sabio aragonés no parece haber reconocido la importancia del fenómeno de muerte celular como parte del programa de desarrollo del SNC.* Ya a mediados del siglo XX existía una idea clara de que el número de neuronas que se proyecta a una zona determinada depende del tamaño de ésta. Así, por ejemplo, el número de motoneuronas en la médula espinal disminuye si se amputa total o parcialmente una extremidad, o aumenta si se transplanta una extremidad supernumeraria (53). Se pensaba que este efecto podía deberse a que la zona inervada influía sobre las células precursoras ya fuera en su proliferación o en su diferenciación. Sin embargo, la eliminación de neuronas “excedentes” parece ser el factor regulable que determina el número final de neuronas. El trabajo de Hamburger y Levi-Montalcini (55) es considerado como el catalizador de este concepto. Estos autores propusieron que durante el desarrollo del SNC hay una sobreproducción de neuronas, de tal manera que muchas de ellas mueren probablemente porque la periferia sólo puede mantener a un número limitado.

Este principio se aplica no sólo a las neuronas cuyo órgano blanco se encuentra localizado fuera del SNC sino también a aquellas que establecen conexiones dentro del SNC. Uno de los modelos mejor estudiados es el núcleo del istmo óptico de las aves, dado que la retina, que es la zona inervada por los axones procedentes de este núcleo, puede manipularse quirúrgicamente con relativa facilidad (30). La supervivencia de las células del istmo óptico depende de “factores” producidos por la retina y por “factores” anterógrados procedentes del techo óptico. La muerte celular en el núcleo del istmo óptico puede verse teleológicamente como un proceso que sirve para refinar los circuitos, eliminando selectivamente a aquellas neuronas que establecen contactos “equivocados”. La muerte neuronal durante el desarrollo ha sido descrita en muchas otras zonas del SNC (101). Se calcula que en la corteza cerebral mueren más de 50% de las neuronas de las capas II a la IV (38). Con un enfoque netamente finalista puede pensarse que las neuronas mueren “para” ajustar su número al tamaño de la zona que inervan. Sin embargo, existe evidencia de que la magnitud de la mortandad neuronal es independiente de la zona inervada (126). Es posible que la muerte neuronal en distintas zonas del SNC obedezca a principios distintos y que los mecanismos que controlan el proceso también sean diferentes, dependiendo de las peculiaridades de cada población neuronal.

Existen varias hipótesis que pretenden explicar por qué es necesario que

tantas neuronas mueran durante el desarrollo del SNC. Se piensa que el fenómeno puede desempeñar un papel importante en la eliminación de neuronas que tienen una función transitoria durante el desarrollo o para eliminar células cuya función o linaje sean redundantes.

FACTORES TRÓFICOS

La hipótesis que sugiere que el órgano blanco o la zona inervada es la que determina el número de neuronas aferentes a la misma sostiene que existen moléculas que regulan el crecimiento o la sobrevivencia de las neuronas. Estas moléculas, también conocidas como *factores tróficos*, se secretan en cantidades limitadas por la zona inervada y son necesarias en el mantenimiento del número adecuado de neuronas aferentes. Esta hipótesis trófica (102) y el descubrimiento del *factor de crecimiento neural (nerve growth factor)* (NGF) (75) han despertado gran interés entre neurobiólogos y clínicos.

El NGF es una proteína necesaria para la sobrevivencia de neuronas simpáticas y sensoriales en el sistema nervioso periférico. Fue el primer factor trófico aislado. Más recientemente se han aislado otras proteínas con acción trófica sobre neuronas. A los factores tróficos de la familia del NGF se les conoce como *neurotrofinas* y se han identificado cinco de ellas (29): NGF (*nerve growth factor*), BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), NT 3, 4, 5 (*neurotrophins* 3, 4 y 5). También se han descubierto tres receptores para las neurotrofinas conocidos como *trk A*, *trk B* y *trk C*. Cada uno de estos receptores tiene afinidades distintas por las neurotrofinas; así, el *trk A* se une al NGF y el *trk B* se une con alta afinidad al BDNF y con menor afinidad al NT-3, NT-4 y al NT-5. El *trk C* es el receptor específico para NT-3. Los *trk* forman parte de una extensa familia de receptores *tirosina-cinasa*, que incluye a los receptores a la insulina, al factor de crecimiento epidérmico (EGF), al factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Muchos de estos últimos factores y sus receptores también tienen funciones tróficas en el SNC (134). También ha sido descrito un receptor de menor afinidad para neurotrofinas conocido como p75, cuya función se desconoce. Uno de los filones más ricos de la investigación en neurobiología es el estudio de la función de los factores tróficos, en particular entender cómo es que regulan, ya sea en forma individual o combinada, el número de neuronas del sistema nervioso.

Además de las neurotrofinas y de los factores a los que nos hemos referido, existe el factor neurotrófico ciliar (CNTF). Esta enigmática molécula

presenta actividad trófica sobre una gran cantidad de neuronas en cultivo (135). Sin embargo, ha sido difícil definir su sitio de acción *in vivo*. Parece ser una molécula que se localiza en el citoplasma de células gliales (85) y carece de péptido, señal para ser secretado, lo cual quiere decir que se libera por daño celular o por mecanismos no convencionales. El CNTF tiene la propiedad de promover la sobrevivencia de motoneuronas pero no tiene efecto sobre neuronas ciliares (123). Ratones transgénicos, con mutaciones en el gen del CNTF producidas por recombinación homóloga, parecen normales antes de las primeras cuatro semanas de vida posnatal. Después de este periodo comienzan a desarrollar progresivamente debilidad motora y pérdida de motoneuronas espinales (85). Esto hace pensar que el CNTF podría ser de utilidad terapéutica en enfermedades degenerativas de neuronas motoras, por lo cual su estudio ha despertado un enorme interés.

“SUICIDIO NEURONAL”

El estudio de los mecanismos que subyacen a la muerte celular es de gran importancia para entender el proceso de eliminación de neuronas durante el desarrollo. En 1972 Kerr y colaboradores sugirieron la existencia de dos formas de muerte celular. A la primera de ellas le dieron el nombre de *apoptosis* (del griego: caída de las hojas y de los pétalos de las flores, como en el otoño), en la cual las células mueren por la activación de un programa genético dirigido hacia su autodestrucción, una especie de “suicidio celular”. El segundo tipo de muerte celular es la clásica *necrosis*, proceso en el que la célula muere a consecuencia de una agresión externa, una suerte de “asesinato celular”. La célula apoptótica se caracteriza no sólo por una serie de cambios morfológicos sino también por alteraciones moleculares tales como la fragmentación del ADN. Recientemente se han desarrollado técnicas para detectar dicha fragmentación del ADN en preparaciones histológicas de células apoptóticas (46). Estas técnicas serán de gran utilidad para determinar las zonas de muerte celular en el SNC en desarrollo, dado que la mayoría de las células nerviosas que mueren durante este proceso lo hacen por apoptosis y no por necrosis. Una característica distintiva importante entre apoptosis y necrosis es que durante la primera no hay fuga de componentes citoplásmicos al medio extracelular, lo cual evita la reacción inflamatoria. Además las células apoptóticas son rápidamente eliminadas. En contraste, la muerte celular por necrosis generalmente desencadena una respuesta inflamatoria.

La apoptosis es resultado tanto de la desactivación como de la activación de genes (37). En los años noventa se avanzó mucho en la identificación de los genes implicados. Curiosamente, mucho de lo que sabemos al respecto se

deriva de estudios genéticos realizados en un pequeño nemátodo de tierra de no más de un milímetro de longitud, cuyo nombre científico es *Caenorhabditis elegans*. En este organismo ha sido posible observar e identificar células en distintas etapas del proceso apoptótico, así como tres genes: *ced-3*, *ced-4* y *ced-9*. Se ha encontrado que mutaciones en los genes *ced-3* y *ced-4* previenen el “suicidio” de las células, mientras que mutaciones en el gen *ced-9* hacen que muchas células, que normalmente no mueren, entren en apoptosis. Se piensa que *ced-9* sirve de freno al programa de “suicidio”, que está latente en muchas, si no en todas, las células, de tal manera que la presencia del producto de este gen es el factor que normalmente mantiene vivas a las células. En los mamíferos se ha encontrado que el gen *bcl-2*, que causa linfomas foliculares, es homólogo en función y secuencia a *ced-9*. La proteína intracelular Bcl-2 previene la apoptosis de muchas células animales.

La apoptosis o *suicidio celular* es, pues, un mecanismo de control del número de células que probablemente existe en todos los tejidos. En el tejido nervioso, la apoptosis no sólo ocurre en neuronas, sino también en células gliales (12). Se ha encontrado que en el nervio óptico del ratón mueren aproximadamente seis oligodendrocitos por minuto durante la segunda semana de vida posnatal. Tanto *in vitro* como *in vivo*, la muerte de los oligodendrocitos del nervio óptico puede prevenirse por algunos factores tróficos tales como PDGF, IGF-1 y NT-3 (12). Al parecer, el número de oligodendrocitos que sobrevive en el nervio óptico es función del número y la longitud de los axones. Como en el caso de las neuronas, la muerte de las células gliales puede servir para ajustar su número de acuerdo con los requerimientos de la función que desempeñan; por ejemplo, en el caso de los oligodendrocitos, la longitud y el número de axones por mielinizar. En suma, el mecanismo de muerte celular por apoptosis determina el número final de células gliales y neuronas, por lo que su estudio es fundamental para entender cómo se desarrolla el SNC.

PLASTICIDAD NEURAL

La neurona es el elemento integrador en los circuitos que forman el sistema nervioso y la sinapsis es el conector a través del cual se transmite la información de una neurona a otra. Una parte importante de nuestro conocimiento del SNC ha derivado de estudios histológicos que han generado una concepción estática de las neuronas y de sus contactos sinápticos. Las conclusiones tradicionales de muchos de estos estudios consideran que, una vez formado, el SNC es estático y estructuralmente rígido, esto es, que las

neuronas no son remplazadas y que, en su mayoría, una vez que cesa el desarrollo las conexiones son estables y permanecen en los sitios donde se establecen. Por ello, se ha considerado que la plasticidad únicamente resulta de cambios endógenos en la actividad neuronal y en la eficacia de la transmisión sináptica. Sin embargo, como veremos más adelante, esta idea es sólo parcialmente cierta. El cerebro maduro, ya armado, experimenta importantes cambios estructurales que incluyen, en algunos casos, el recambio de neuronas.

MODULACIÓN SINÁPTICA Y PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO

Donald Hebb (1904-1991) sugirió que la actividad neuronal podía modificar la eficacia sináptica (57). Su hipótesis se basaba en que la activación simultánea de una terminal presináptica y del elemento postsináptico correspondiente podía potenciar a esa sinapsis, lo cual resultaría en la modificación de la actividad del circuito en el que se encontraba insertada. Estudios más recientes, tanto en vertebrados como en invertebrados, han demostrado claramente que la transmisión sináptica es modulable. Además del capítulo XI de esta obra, existen trabajos de revisión sobre este tema (62, 76). Aquí nos limitaremos a describir cómo el receptor al glutamato del tipo NMDA, de cuya participación en la selección de contactos sinápticos durante el desarrollo ya se habló, ha sido también considerado como candidato para explicar ciertas formas de potenciación sináptica y de memoria. Éste es el primer ejemplo que describiremos de mecanismos comunes para el desarrollo y la plasticidad del sistema nervioso.

La potenciación a largo plazo, que aquí abreviamos con las siglas LTP (*long term potentiation*) puede generarse por la activación repetida de una vía sináptica (15). La LTP se produce cuando ciertos circuitos neuronales se estimulan artificialmente con trenes de pulsos eléctricos de alta frecuencia. Esto resulta en un incremento de la eficacia sináptica, que dura varias horas y en algunos casos incluso días. El fenómeno se presenta en varias regiones del SNC, pero ha sido mejor estudiado en el hipocampo (15). La LTP produce una alteración o huella funcional de larga duración en las sinapsis, que se cree pueda explicar ciertas formas de memoria.

Para que se produzca la LTP es necesaria la despolarización simultánea de la terminal presináptica y de la neurona postsináptica correspondiente, tal y como lo postulaba Hebb. Las sinapsis con capacidad para generar LTP utilizan el glutamato como neurotransmisor. Aunque el glutamato activa a toda una familia de receptores (véase cap. VI), son los del tipo NMDA los que hacen

posible la LTP. Como se explica en el capítulo VI, para que los canales iónicos permeables a cationes (incluido el Ca^{2+}), que están acoplados a los receptores de NMDA, se abran, es necesario que el glutamato actúe en la membrana postsináptica precisamente cuando está despolarizada. Si la membrana postsináptica se encuentra a su potencial de reposo, el canal catiónico que abre el glutamato vía receptor de NMDA se encuentra bloqueado por iones magnesio (Mg^{2+}) y éstos sólo pueden ser desplazados cuando la membrana postsináptica se encuentra despolarizada. De esta forma, el receptor tipo NMDA actúa como un sensor de actividad simultánea entre el elemento presináptico y el postsináptico.

La LTP puede resultar de modificaciones en el elemento presináptico o en el postsináptico. Algunos autores sugieren que la LTP es producto de un aumento en la liberación de neurotransmisor por el elemento presináptico (84). Para explicar este fenómeno se ha postulado que la activación del receptor NMDA en la membrana postsináptica, con la consecuente entrada de Ca^{2+} a la célula, produce una señal que se transmite de manera retrógrada del elemento postsináptico al presináptico. La identidad de esta señal no ha sido esclarecida. Dado que la mayoría de las especializaciones postsinápticas no tienen maquinaria de liberación vesicular de neurotransmisor, se ha postulado que el mensajero retrógrado es una molécula que no es secretada como los neurotransmisores clásicos, sino que difunde desde el elemento postsináptico al presináptico. Existen dos candidatos para esta función: el óxido nítrico (98) y el ácido araquidónico (142). Otros autores han sugerido que la LTP se debe a un aumento en la respuesta postsináptica, como cambios en la eficacia de transducción por los receptores, ya sea por aumento en el número de los mismos o en la cascada metabólica iniciada por su activación (véase cap. VI).

Los mecanismos que subyacen a la generación de la LTP son muy similares a los utilizados durante el desarrollo en el establecimiento de algunas vías sinápticas. La activación no simultánea (asíncrona) de la célula postsináptica y del elemento presináptico resulta en otro tipo de cambio plástico, la *depresión a largo plazo*, que abreviamos con las siglas LTD (*long term depression*). Este fenómeno se ha estudiado menos que la LTP. No obstante, es posible que también durante la histogénesis del SNC, la LTD desempeñe un papel importante en la eliminación de sinapsis.

CAMBIOS EN LAS CONEXIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL YA FORMADO

Como vimos en la sección anterior, cambios en la actividad de algunas moléculas son suficientes para explicar un aumento o una disminución en la

eficacia de la transmisión sináptica. La formación de memorias pasa por varias etapas y, sorprendentemente, observaciones acumuladas ya durante varios años sugieren que los cambios a largo plazo son el resultado de modificaciones en la estructura del sistema nervioso, tales como ramas axónicas y dendríticas que se extienden o retraen, sinapsis que se eliminan y otras que se forman de nuevo.

Si al aprendizaje subyacen cambios morfológicos del SNC, entonces las diferencias en la experiencia previa del animal deben verse reflejadas en la estructura del SNC. Bennett y colaboradores (18) demostraron, en la década de los sesenta, que ratas que viven en un medio complejo tienen una corteza occipital de mayor tamaño que ratas que crecieron aisladas en jaulas individuales. Estos cambios en la corteza se deben a un aumento en el número de sinapsis y a cambios en las ramificaciones dendríticas (52).

El número de sinapsis cambia en animales entrenados en paradigmas distintos. Por ejemplo, el entrenamiento de tipo acrobático en ratas incrementa el número de sinapsis en neuronas de Purkinje en el cerebelo (21). Sin embargo, el entrenamiento *aeróbico*, que no requiere destreza motora, sólo resulta en un incremento en la vascularización de la zona del cerebelo estudiada. También existe evidencia de aumento en el número de sinapsis después de establecer LTP (73). Asombrosamente, se pueden detectar cambios en el número de sinapsis a tan sólo 10 o 15 minutos después de haber estimulado una vía sináptica para producir LTP (28). A pesar de ello, el aumento en el número de sinapsis es de sólo 5% comparado con el aumento de 300% en la eficacia sináptica. Los mecanismos de facilitación descritos en párrafos anteriores, mediados por receptores del tipo NMDA, probablemente desempeñan un papel preponderante. Sin embargo, es de interés que a tiempos tan cortos el número de sinapsis ya haya aumentado. La forma de los contactos sinápticos también cambia después del aprendizaje. Se han descrito cambios en el número de vesículas sinápticas en cada terminal (9) así como en la geometría de la zona de contacto sináptico (33).

Se han descrito cambios estructurales en sinapsis y dendritas en diversos tipos de modelos experimentales de aprendizaje. Por ejemplo, se ha encontrado que los pollos domésticos, recién eclosionados, picotean indiscriminadamente todo tipo de objetos pequeños. Empero, si se les presenta un objeto con sabor amargo, aprenden rápidamente a evitarlo. La formación de esta memoria se correlaciona con un incremento importante en el número de sinapsis y de espinas dendríticas en el lóbulo paraolfatorio (116), que es una estructura del cerebro del pollo, equivalente a los ganglios

basales de los mamíferos. En el molusco marino *Aplysia californica*, animal que se ha utilizado como modelo experimental para estudiar aprendizaje no asociativo (habituaación y sensitización), la transición de memoria de corto plazo a memoria de largo plazo va acompañada de cambios significativos en la forma y en el número de sinapsis (10). En la habituación de largo plazo existe una disminución de 35% en el número de varicosidades (sinapsis) de las neuronas sensoriales. En contraste, en la sensitización de largo plazo se genera un aumento de 100% en las terminales sensoriales. Este aumento está correlacionado temporalmente con la retención de la memoria, lo cual sugiere que los cambios estructurales están relacionados directamente con ella (11). Esto es sorprendente, dado que en este sistema se pensaba que los cambios en la eficacia sináptica constituían el sustrato del aprendizaje (43).

El aprendizaje asociativo estudiado en otro molusco, *Hermissenda crassicornis*, también se acompaña de cambios en la estructura neuronal. Las ramificaciones axónicas de la neurona sensorial (medial tipo B) se reducen en animales en los que se ha establecido un reflejo condicionado. En comparación, en animales en los que los estímulos condicionante y condicionado se presentan en forma no apareada, no se modifica el mismo árbol axónico. Una reducción del árbol dendrítico de las células de Purkinje en mamíferos también se ha correlacionado con el establecimiento de un tipo de reflejo condicionado (7).

Los mapas somatotópicos característicos de la corteza sensorial de los monos adultos pueden modificarse por estimulación diferencial o por denervación selectiva (89). Esta fascinante observación sugiere que las terminales talámicas en la corteza y sus contactos sinápticos con las neuronas corticales son dinámicas y que la actividad neural de la periferia desempeña un papel importante en el mantenimiento de estos mapas. Como ya hemos mencionado, la actividad neural resulta esencial en la topografía de las conexiones en formación que dan lugar a mapas de conexiones bien definidos (v. gr. las conexiones retino-tectales en anfibios) durante el desarrollo. Es posible que los mecanismos de mantenimiento de estos mapas de conexiones en el adulto sean muy parecidos a los utilizados para armar estos circuitos durante el desarrollo.

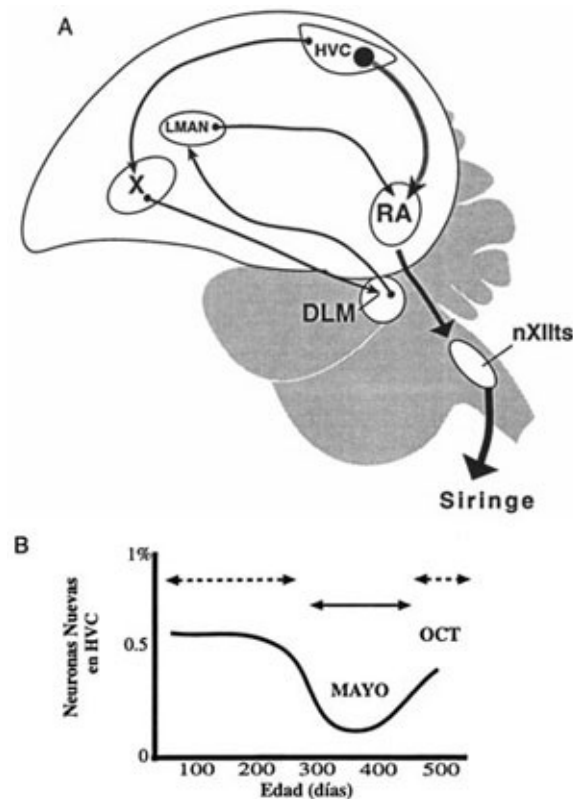


FIGURA V.4. A) Cerebro de un canario adulto mostrando los núcleos principales del canto. Las neuronas indicadas con flechas sólidas nacen durante el desarrollo embrionario. Éste es el caso de todas las conexiones del circuito rostral telencefálico que incluye los núcleos: X, área X, DLM, dorsolateral-medial-anterior del tálamo; LMAN, magnocelular del neoestriado anterior; RA, robusto del arquiestriado. Las neuronas que conectan a RA con la siringe, el órgano del canto en las vías respiratorias, también son producidas en etapas embrionarias. En contraste, las células que conectan el núcleo superior del canto (HVC) con RA (flecha discontinua) nacen y se incorporan a este circuito durante etapas juveniles y en el adulto. B) Indica la proporción de neuronas nuevas incorporadas a HVC que proyectan sus axones a RA durante el primer año y medio de vida de un canario. Los canarios eclosionan en primavera y verano. Las flechas punteadas indican los periodos en los que el canto es plástico, la flecha sólida indica periodos en los que el canto es estable.

En aves canoras como el canario, hay diferencias en el tamaño de los núcleos del canto entre machos y hembras. El núcleo superior del canto (HVC) y el núcleo robusto del arquiestriado (RA) (fig. V.4) son de mayor tamaño en los machos que en las hembras (96). Los canarios hembra no cantan o lo hacen esporádicamente. Sin embargo, si se les administra testosterona, los núcleos HVC y RA aumentan de tamaño y los canarios hembra empiezan a cantar de forma parecida a los machos (93). En los canarios macho, la conducta de canto también es plástica y cambia durante distintas épocas del año. Estos cambios se correlacionan con cambios en los niveles de testosterona en sangre (94). En el núcleo RA, que recibe conexiones aferentes

importantes del HVC, la testosterona incrementa de manera importante el tamaño de las dendritas y el número de axones (23, 24). El tamaño del núcleo HVC también se correlaciona con la complejidad de las canciones aprendidas (25) y es muy posible que en este núcleo se dé plasticidad axónica y dendrítica parecida a la descrita en el núcleo RA.

Hasta aquí hemos ilustrado cómo en el SNC ya formado existe un gran dinamismo en las conexiones interneuronales. Hay evidencia de que los cambios en la estructura de las neuronas y en el número de sinapsis del SNC ya formado son parecidos, si no idénticos, a los que ocurren durante la histogénesis. Por ejemplo, en *Aplysia* se ha demostrado que los cambios estructurales que acompañan al aprendizaje de largo plazo están relacionados con la expresión de proteínas estructurales (86). En este molusco se ha aislado una molécula de adhesión celular (apCAM) homóloga a la N-CAM de los vertebrados. La expresión de apCAM disminuye durante la formación de memorias a largo plazo. Como ya mencionamos, las CAMs son de gran importancia para el desarrollo del SNC y al parecer son reguladas en el adulto durante procesos de plasticidad estructural de conexiones interneuronales. Los cambios estructurales de las neuronas se acompañan de cambios en el número y en la estructura de células accesorias, como son los vasos sanguíneos y las células gliales (125). Estos cambios son similares o idénticos a los que subyacen a la construcción de distintas zonas del SNC durante el desarrollo. Los cambios en la estructura de las neuronas y de las células gliales constituyen otro ejemplo de procesos del desarrollo utilizados en animales neonatos, jóvenes o adultos, con fines de plasticidad.

NEUROGÉNESIS Y RECAMBIO DE NEURONAS

Hemos visto cómo la plasticidad está asociada con cambios en la eficacia de la transmisión sináptica y en el número de sinapsis. A los cambios en el número de sinapsis le acompañan cambios estructurales en axones y dendritas. Además de estos cambios, en las líneas que siguen describimos cómo en algunas zonas del SNC de los vertebrados adultos se añaden y recambian neuronas, un hecho nuevo que destruye un dogma añejo.

Joseph Altman fue el primero en advertir que algunas zonas del SNC de los mamíferos continúan recibiendo nuevas neuronas después del nacimiento (57). Altman sugirió que estas neuronas podrían tener una función en la maduración posnatal del SNC (1). Está bien establecido que, por ejemplo, el cerebelo continúa generando neuronas granulares durante algún tiempo después del nacimiento (61). No obstante, Altman fue más lejos y sugirió que

en algunas zonas del cerebro la producción de neuronas continúa aún en el adulto. Sin embargo, otros investigadores no encuentran evidencia de recambio neuronal en el cerebro de mamíferos adultos (107). Rakic sugiere que, de ser posible este proceso, sería nocivo pues se perderían progresivamente las memorias almacenadas en las neuronas que son remplazadas. Aunque algunas de las observaciones de Altman (como la formación de nuevas neuronas en la corteza) no han sido confirmadas, existe amplia evidencia de que en el hipocampo y en el bulbo olfatorio de los roedores *adultos* continúan añadiéndose nuevas neuronas. En el caso del hipocampo parece haber un aumento progresivo en el número de neuronas con la edad (17), mientras que en el bulbo olfatorio parece haber un recambio continuo de éstas (16, 63).

Aunque los mecanismos de nacimiento, migración y diferenciación que explican la formación de neuronas y su remplazo en el animal adulto no se conocen del todo, existen razones para pensar que son análogos a los utilizados durante el desarrollo. Es bien conocido el hecho de que la zsv persiste en las paredes de los ventrículos laterales de animales adultos (61). Como ya explicamos, esta zona proliferativa genera neuronas y células gliales durante el desarrollo. Sin embargo, se pensaba que en el adulto la zsv generaba sólo glía (103) o que las células de la zsv morían poco tiempo después de dividirse (92). Por fortuna, recientemente hemos demostrado que en condiciones *in vitro*, las células de la zsv de animales adultos generan tanto glía como neuronas (77). *In vivo*, estas células resultan ser las precursoras de las nuevas neuronas formadas en el bulbo olfatorio. Esto se ha demostrado recientemente con microinyecciones de [³H]-timidina (fig. v.5), un marcador de células recién nacidas, o por trasplantes de células de la zsv de ratones adultos con un marcador transgénico. Las células trasplantadas a la zsv de ratones adultos no transgénicos migran de tres a cinco milímetros desde la zsv del ventrículo lateral hasta el bulbo olfatorio, donde se transforman en neuronas (78) (fig. v.5). Esta forma de migración tangencial en animales adultos es similar, si no idéntica, a la descrita durante el desarrollo neonatal en ratas (83). En el ratón adulto, la forma embrionaria de N-CAM, PSA-N-CAM (Polysialic-N-CAM) se encuentra precisamente distribuida a lo largo de la vía de migración de las células de la zsv al bulbo olfatorio (117). Esta migración, en neonatos, se ve alterada en animales con mutaciones que afectan preferencialmente a la PSA-N-CAM (132). También se ha demostrado la presencia de PSA-N-CAM en la fascia dentada del hipocampo de ratones adultos, donde continúan generándose nuevas neuronas (122).

Uno de los sistemas mejor estudiados en lo que toca a la neurogénesis y remplazo de neuronas es el telencéfalo del canario adulto. La neurogénesis en canarios adultos, a la que ya nos referimos, fue descubierta en el núcleo HVC (48). La neurogénesis continúa en el telencéfalo de todas las aves adultas hasta ahora estudiadas y no está restringida al núcleo HVC sino a la mayor parte del telencéfalo (95). Las neuronas nacen en la pared de los ventrículos laterales, desde donde migran hacia dichas zonas del telencéfalo adulto, guiadas en parte por las prolongaciones radiales de otras células (5), homólogas a las glías radiales que, como describimos, guían la migración de neuronas jóvenes durante el desarrollo de la corteza cerebral de los mamíferos (fig. V.6). Estudios realizados en canarios adultos sugieren que las células radiales son las precursoras de las nuevas neuronas (6), y esto mismo ha sido propuesto para el SNC en desarrollo (43, 51).

En el HVC, la formación de nuevas neuronas no resulta en un aumento en el número total de células, por lo que se ha sugerido que las nuevas neuronas rempazan a otras que mueren (66, 95). Sorprendentemente muchas de las neuronas que se añaden al HVC en el adulto proyectan al RA (2), otro núcleo del circuito motor implicado en el canto. Esta proyección de las nuevas neuronas hace posible marcar a estas células con trazadores retrógrados. Utilizando este método se ha demostrado que en el HVC de los canarios adultos las neuronas de proyección hacia el RA están siendo continuamente rempazadas (66). Esto es indicativo de la presencia de un gran dinamismo en el que las células nacen, migran, se diferencian, forman axones y mueren en el cerebro de los vertebrados adultos.

Este dinamismo tiene, probablemente, un importante significado funcional. Existe evidencia de que tanto la neurogénesis como el remplazo neuronal en canarios jóvenes y adultos están relacionados con la plasticidad implicada en el aprendizaje del canto. El canto en las aves desempeña un papel decisivo en el establecimiento de territorios y en la reproducción. Como el lenguaje en los humanos, el canto en los canarios se aprende de sus congéneres (140). Esto sucede por vez primera y única en algunas especies durante los primeros meses después de la eclosión. Las neuronas que proyectan sus axones del HVC al RA se originan durante el desarrollo juvenil (fig. V.4A). Por el número de estas neuronas que se forman durante el desarrollo juvenil, ya en estas etapas prepúberes debe haber remplazo neuronal (3). En la primera primavera de un canario macho, el canto se estabiliza y la cantidad de nuevas neuronas que se añaden y rempazan a otras disminuye. Sin embargo, para el otoño siguiente, después de la época de

apareamiento y crianza, se abre un nuevo periodo de plasticidad y de aprendizaje del canto. Durante este tiempo hay un aumento de 600% en el número de nuevas neuronas, que se añaden al HVC, con respecto a las que lo hacen durante la primavera. En otras especies de pájaros que sólo aprenden el canto durante un periodo crítico, en etapas juveniles, el número de neuronas de proyección, que se añaden al HVC en el adulto, es mucho menor que en el caso de los canarios en el otoño (2). No existe aún evidencia directa de cómo el remplazo de neuronas influye en la función del HVC y cómo esto afecta algún aspecto del aprendizaje.

Como ya indicamos, existe un ciclo anual en los niveles de testosterona circulante en los canarios machos que se correlaciona con cambios en la conducta y en el tamaño de los núcleos del canto. Dado el cambio que ocurre en la incorporación de neuronas entre la primavera y el otoño, es posible que la testosterona regule, en parte, el proceso de remplazo neuronal. Hay experimentos recientes que sugieren que la testosterona no afecta el número de células precursoras que se dividen en la ZV del telencéfalo de los canarios adultos, pero sí la incorporación y la sobrevivencia de las nuevas neuronas en el HVC. En las hembras, un implante de testosterona incrementa de tres a cinco veces el número de neuronas nuevas, incorporadas o que sobreviven, en el HVC (112). Esto sugiere que, en el canario adulto, la testosterona funciona como un factor trófico. Se sabe que las neuronas que proyectan sus axones del HVC al RA tienen receptores a la testosterona (127). La reducción en los niveles de testosterona, que ocurre normalmente durante el verano en los machos, puede resultar en una muerte masiva de neuronas de proyección al RA. En el otoño, cuando los niveles de testosterona vuelven a aumentar, las nuevas neuronas encuentran muchos sitios vacantes así como un soporte trófico adecuado. Esta hipótesis puede explicar el ciclo anual de incorporación de nuevas neuronas y quizá también cómo la plasticidad en este circuito se “enciende” y se “apaga” periódicamente. También es posible que la testosterona directamente mate a las neuronas más viejas y de esta forma induzca sitios vacantes donde una nueva “camada” de neuronas jóvenes pueda diferenciarse.

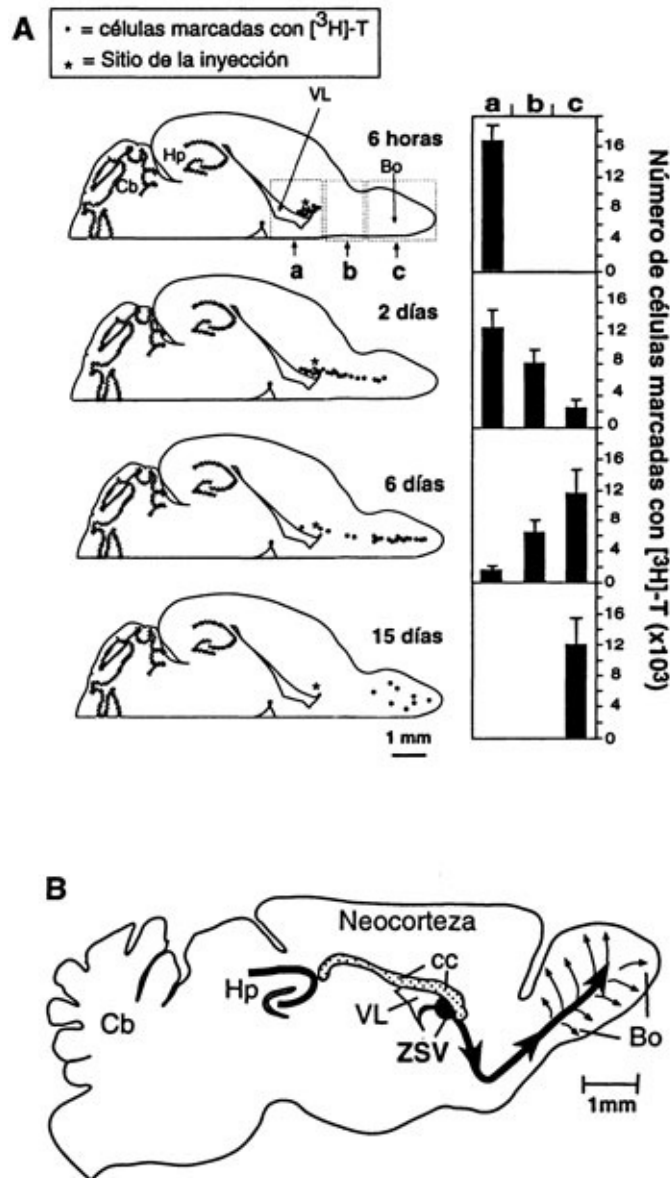


FIGURA V.5. Migración de precursores neuronales en el cerebro de ratones adultos. A) Cortes horizontales del cerebro de ratones adultos que recibieron una microinyección de [^3H]-timidina ([^3H]-T) en la ZSV del ventrículo lateral. Transcurridas seis horas después de la microinyección de [^3H]-T, sólo un grupo restringido de células de la ZSV se marca. Dos y seis días después de la microinyección, las células marcadas se han desplazado rostralmente hacia el bulbo olfatorio (Bo). A los 15 días muchas de las células marcadas se diferencian en neuronas granulares y periglomerulares en el Bo. Los histogramas de la derecha muestran el número de células marcadas en los tres compartimentos indicados en el corte superior. B) Esquema sagital de la migración de precursores neuronales desde la ZSV hasta el Bo en ratones adultos. La primera etapa de esta migración es tangencial (flecha gruesa). Una vez en el bulbo olfatorio, los precursores neuronales migran radialmente (flechas finas) a capas más superficiales donde se diferencian en neuronas maduras. Cb, cerebelo; Hp, hipocampo; cc, cuerpo calloso. (Modificado de la referencia 78.)

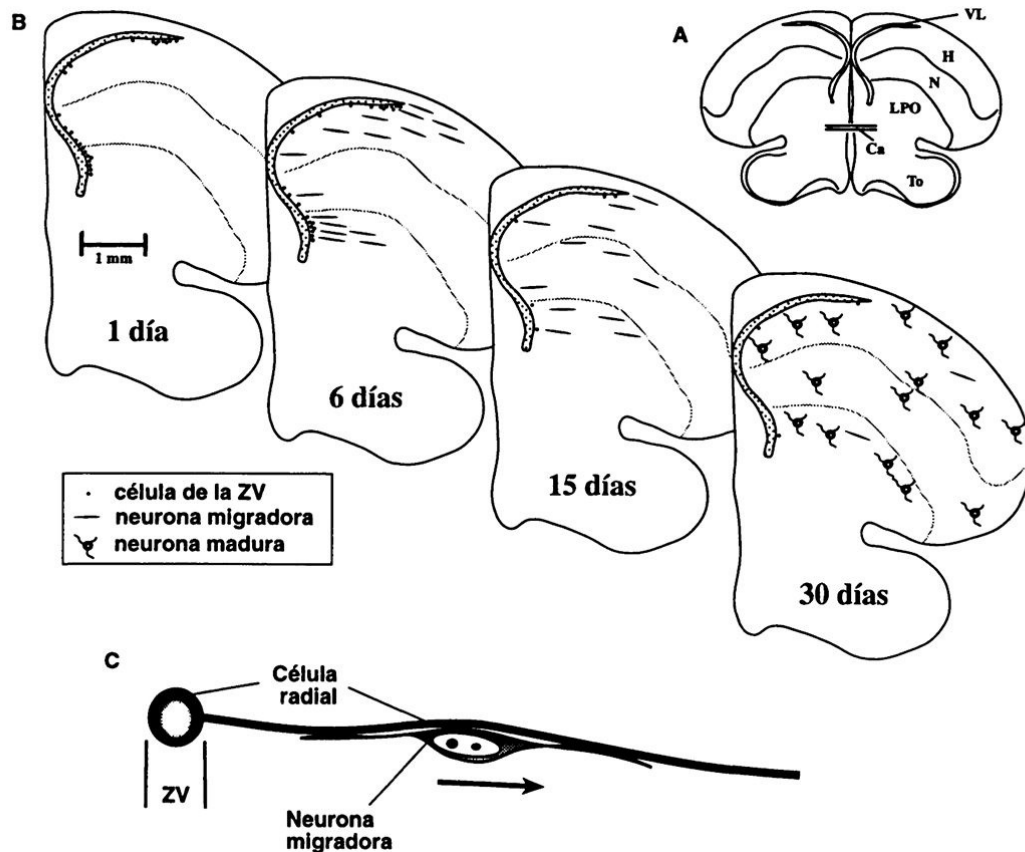


FIGURA V.6. Migración radial en el cerebro de aves adultas. A) Corte frontal a la altura de la comisura anterior (Ca), el techo óptico (To) y las principales subdivisiones del telencéfalo (N, neostriado; H, hiperestriado; LPO, lóbulo paraolfatorio). El ventrículo lateral (VL), a esta altura del cerebro, se encuentra cerca de la línea media. B) Muestra la dispersión de células en el hemisferio derecho, 1, 6, 15 y 30 días después de administrar $[^3\text{H}]$ -timidina. (Modificado de la referencia 5.) C) Ilustra cómo la neurona migradora es guiada inicialmente por procesos de células radiales, que generalmente tienen su cuerpo celular en la ZV. Experimentos en canarios adultos sugieren que las células radiales pueden ser las precursoras de las nuevas neuronas (5).

Los niveles de ciertas hormonas, en etapas juveniles y adultas, producen cambios generalizados en la estructura y en la función del organismo. Una de las posibles razones por las que la neurogénesis persiste en algunas zonas del SNC de los adultos es permitir la ocurrencia, en estas zonas, de cambios por la acción de hormonas. Las neuronas jóvenes son posiblemente más maleables en respuesta a las condiciones hormonales. No sólo los experimentos descritos para el caso de los canarios apoyan esta hipótesis, sino también otros realizados en mamíferos. Todo ello sugiere que las hormonas son importantes agentes reguladores de la neurogénesis en los adultos. Como ya mencionamos, una de las regiones del SNC de los roedores en la que continúan incorporándose nuevas neuronas en el animal adulto es el hipocampo. En esta región del SNC, las hormonas adrenales reducen el número de nuevas neuronas

que se añaden a la fascia dentada (49). En resumen, existe evidencia, tanto en las aves como en los mamíferos, de que ciertas hormonas regulan la proliferación de células precursoras de neuronas, la incorporación de nuevas neuronas o ambos procesos. Será interesante determinar si existen hormonas que regulen la incorporación de neuronas neoformadas en las distintas regiones del cerebro de los animales adultos donde se ha demostrado la persistencia de neurogénesis.

Cualquiera que sea el significado funcional de la neurogénesis y el remplazo de neuronas en animales jóvenes y adultos, estos procesos sólo afectan ciertas zonas del SNC. En aves adultas, prácticamente todo el telencéfalo recibe neuronas neoformadas, a diferencia del resto del cerebro, que deja de recibirlas antes de la eclosión (4). En los mamíferos adultos la neurogénesis parece estar más limitada que en las aves, de tal manera que, hasta ahora, sólo en dos zonas ha podido demostrarse la recepción de nuevas neuronas en el cerebro adulto: el hipocampo y el bulbo olfatorio (104). La neurogénesis en animales adultos también ha sido descrita en reptiles (79), peces (19) y recientemente en insectos (26). Es probable que en una gran diversidad de especies animales, el remplazo y la adición de neuronas sean mecanismos importantes de plasticidad. Se desconoce aún si el cerebro humano mantiene células precursoras de neuronas y si éstas, en caso de existir, son capaces de diferenciarse en el tejido adulto.

PERSPECTIVAS

Rigidez y plasticidad en el diseño del sistema nervioso central

Además de los límites impuestos por las características de los componentes físicos que integran el SNC (v. gr., un límite teórico para la velocidad de conducción en un axón o para el retardo sináptico), existen restricciones en el plan de ensamblaje del SNC. La anatomía del SNC está determinada en gran parte por la morfogénesis inicial del tubo neural y sus subdivisiones. El número de neuronas, su posición, así como el tipo de contactos sinápticos que forman, están determinados, en parte, por la secuencia temporal y espacial con que las distintas neuronas son producidas y eliminadas, en parte por moléculas que determinan las trayectorias axónicas y en parte por moléculas que favorecen la formación de algunos contactos sinápticos, pero no de todos.

El SNC también es modelado por la acción de señales del medio interno y externo, que contribuyen a la construcción y modificación de los circuitos neuronales. Para que estas señales funcionen, se requiere un sustrato maleable en el SNC que permita “grabar” o “inscribir” la información en los circuitos

neuronales. Por ejemplo, durante el desarrollo del sistema visual de los mamíferos, el cuerpo geniculado necesita ser maleable para que las señales espontáneas procedentes de la retina resulten en la segregación en capas, característica de las proyecciones retino-geniculadas. Asimismo, el aprendizaje produce cambios en el SNC que sólo pueden ocurrir si sus circuitos son maleables por señales que se originan fuera del animal. Como hemos visto, los mecanismos celulares y moleculares que hacen posible los cambios plásticos en el SNC ya formado son muy parecidos, si no idénticos, a los descritos para el órgano en desarrollo. Esto no es sorprendente si imaginamos que, para modificar al sistema nervioso, es necesario desarmar y volver a armar ciertos circuitos. Sin embargo, no deja de ser curioso cómo un mismo mecanismo puede en un momento resultar en rigidez y a un tiempo distinto permitir la plasticidad. Al parecer, existe un programa temporal, tanto durante el desarrollo como en la edad adulta, que debe regular procesos histogénéticos y de plasticidad. Por esto, el estudio del “reloj” que regula el ensamblaje del SNC, así como los mecanismos que determinan periodos críticos para la expresión de ciertas formas de plasticidad en el SNC ya formado, serán fundamentales para entender su funcionamiento.

Es necesario identificar los mecanismos de rigidez funcional en sistemas nerviosos complejos ya formados que permiten un grado importante de plasticidad. En ese sentido, el SNC probablemente no “permite” cualquier forma de plasticidad, pues se pondrían en juego las memorias almacenadas, de tal manera que muchas funciones complejas se alterarían progresivamente. Es posible que algunas enfermedades neurológicas o psiquiátricas resulten de alteraciones en la plasticidad.

Mecanismos de reparación de daño al sistema nervioso central

Por mucho tiempo se consideró que el SNC del adulto no era capaz de formar nuevas neuronas y esta visión limitó la concepción de posibles estrategias terapéuticas para repararlo. Como hemos visto en este capítulo, ahora sabemos que en el SNC del adulto es posible el nacimiento, la migración y la diferenciación de nuevas neuronas. Más aún, es asombroso el hecho de que las neuronas jóvenes recorran largas trayectorias a través del parénquima cerebral adulto, desplazándose desde su sitio de nacimiento hasta llegar al de diferenciación. Sin embargo, también ha quedado claro que no todas las regiones de SNC reciben neuronas de neoformación en animales adultos (4, 107). Más aún, hasta el momento no ha sido posible demostrar la producción y recambio de neuronas en el cerebro humano adulto. También es evidente

que la capacidad que tiene el SNC para reparar daños resultantes de muerte celular es muy limitada y, con excepción de los poiquiloterms (40), la reparación no resulta de la generación de nuevas neuronas. Evidentemente, la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares de reparación y generación de nuevas neuronas en el adulto nos permitirá, en el futuro, inducir regeneración neuronal en zonas del SNC que han sufrido daño.

Recientemente se han desarrollado diversas técnicas que permiten inducir la división de células precursoras de neuronas de roedores adultos mantenidas en cultivo (114). Estas metodologías abren la posibilidad de multiplicar el número de células precursoras así como su manipulación genética *in vitro*. En principio, será posible generar tipos distintos de neuronas para remplazar aquellas que se pierden por enfermedad o trauma. Estas metodologías, en combinación con las de transplantes celulares (20) (véase cap. XVII), harán posible la reparación de daño al sistema nervioso central. Es también factible que, de entenderse los mecanismos de migración de precursores neurales, podamos en el futuro cercano inducir el desplazamiento de células precursoras endógenas del SNC hacia regiones que, en condiciones normales, no reciben neuronas de neoformación.

Desarrollo y plasticidad

Es evidente que conforme exploramos el SNC con más detalle encontramos que su estructura es mucho más dinámica de lo que anticipábamos. El descubrimiento de formas extremas de plasticidad, tales como la reorganización de conexiones y el remplazo neuronal, ha abierto nuevas avenidas en la investigación básica y aplicada. La concepción de que los mecanismos celulares y moleculares del desarrollo y de la plasticidad comparten mecanismos similares o aun idénticos ha unificado dos trayectorias de la investigación que antes seguían un curso diferente una de la otra. Hoy por hoy, el estudio de la neurobiología del desarrollo y el de los procesos de memoria y aprendizaje se fertilizan recíprocamente.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Concepción Dorronsoro por sus comentarios al manuscrito de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altman, J. y Gopal, D. D. (1965). "Post-natal origin of microneurons in the rat brain". *Nature* 207: 953-956.
2. Álvarez-Buylla, A., Kirn, J. R. y Nottebohm, F. (1990). "Birth of projection neurons in adult

avian brain may be related to perceptual or motor learning". *Science* 249: 1444-1446.

3. Álvarez-Buylla, A., Ling, C.-Y. y Nottebohm, F. (1992). "High vocal center growth and its relation to neurogenesis, neuronal replacement and song acquisition in juvenile canaries". *J. Neurobiol.* 23: 396-406.
4. Álvarez-Buylla, A., Ling, C.-Y. y Yu, W. S. (1994). "Contribution of neurons born during embryonic juvenile and adult life to the brain of adult canaries: regional specificity and delayed birth of neurons in the song control nuclei". *J. Comp. Neurol.* 347: 233-248.
5. Álvarez-Buylla, A. y Nottebohm, F. (1988). "Migration of young neurons in adult avian brain". *Nature* 335: 353-354.
6. Álvarez-Buylla, A., Theelen, M. y Nottebohm, F. (1990). "Proliferation 'hot spots' in adult avian ventricular zone reveal radial cell division". *Neuron* 5: 101-109.
7. Anderson, B., Relucio, K., Mohr, C., Logan, C. y Knowlton, B. (1991). "Associated eye-blink conditioning, but not unpaired conditioning, causes morphological changes in purkinje spiny branchlets". *Soc. Neurosci. Abstr.* 17: 869 [compendio].
8. Angevine, J. B. Jr. y Sidman, R. L. (1961). "Autoradiographic study of the cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse". *Nature* 192: 766-768.
9. Applegate, M. D. y Landfield, P. N. (1988). "Synaptic vesicle redistribution during hippocampal frequency potentiation and depression in young and aged rats". *J. Neurosci.* 8: 1091-1111.
10. Bailey, C. H. y Chen, M. (1983). "Morphological basis of long-term habituation and sensitization in Aplysia". *Science* 220: 91-93.
11. Bailey, C. H. y Kandel, E. R. (1993). "Structural changes accompanying memory storage". *Annu. Rev. Physiol.* 55: 397-426.
12. Barres, B. A., Hart, I. K., Coles, H. S. R., Burne, J. F., Voyvodic, J. T., Richardson, W. D. y Raff, M. C. (1992). "Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage". *Cell* 70: 31-46.
13. Bastiani, M. J. y Goodman, C. S. (1986). "Guidance of neuronal growth comes in the grasshopper embryo. III. Recognition of specific glial pathways". *J. Neurosci.* 6: 3542-3551.
14. Bastiani, M. J., Harrelson, A. L., Snow, P. M. y Goodman, C. S. (1987). "Expression of fasciclin I and II glycoproteins on subsets of axon pathways during neuronal development in the grasshopper". *Cell* 48: 745-755.
15. Baudry, M. y Davis, J. L. (1991). *Long-term potentiation: A debate of Current Issues*. MIT Press. Cambridge. Massachusetts.

16. Bayer, S. A. (1983). "3H-Thymidine-radiographic studies of neurogenesis in the rat olfactory bulb". *Exp. Brain Res.* 50: 329-340.
17. Bayer, S. A., Yackel, J. W. y Puri, P. S. (1982). "Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life". *Science* 216: 890-892.
18. Bennett, E. L., Diamond, M. C., Krech, D. y Rosenzweig, M. R. (1964). "Chemical and anatomical plasticity of brain". *Science* 146: 610-619.
19. Birse, S. C., Leonard, R. B. y Coggeshall, R. E. (1980). "Neuronal increase in various areas of the nervous system of the guppy, *Lebistes*". *J. Comp. Neurol.* 194: 291-301.
20. Bjorklund, A. y Stenevi, U. (1984). "Intracerebral neural implants: Neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries". *Ann. Rev. Neuroscience* 7: 279-308.
21. Black, J. E., Isaacs, K. R., Aderson, B. J., Álcantara, A. A. y Greenough, W. T. (1990). "Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis in cerebellar cortex of adult rats". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 5568-5572.
22. Black, J. E., Zelazny, A. M. y Greenough, W. T. (1991). "Capillary and mitochondrial support of neural plasticity in adult rat visual cortex". *Exp. Neurol.* 111: 204-209.
23. Cameron, R. S. y Rakic, P. (1994). "Identification of membrane proteins that comprise the plasmalemmal junction between migrating neurons and radial glial cells". *J. Neurosci.* 14: 3139-3155.
24. Candy, R. A., Burd, G. D., DeVoogd, T. J. y Nottebohm, F. (1988). "Effect of testosterone on input received by an identified neuron type of the canary song system: A golgi/electron microscopy/degeneration study". *J. Neurosci.* 8(10): 3770-3784.
25. Canady, R. A. Z, Kroodsma, D. E. y Nottebohm, F. (1984). "Population differences in complexity of a learned skill are correlated with brain space involved". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6232-6234.
26. Cayre, M., Strambi, C. y Strambi, A. (1994). "Neurogenesis in an adult insect brain and its hormonal control". *Nature* 368: 57-59.
27. Cepko, C. L., Ryder, E. F., Austin, C. P., Walsh, C. y Fekete, D. M. (1993). "Lineage analysis using retrovirus vectors". *Methods Enzymol.* 225: 933-960.
28. Chang, F. F. y Greenough, W. T. (1984). "Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy in the rat hippocampal slice". *Brain Res.* 309: 35-46.
29. Chao, M. V. (1992). "Neurotrophin receptors: a window into neuronal differentiation". *Neuron* 9: 583-593.

30. Clarke, P. G. H. (1992). "Neuron death in the developing avian isthmo-optic nucleus, and its relation to the establishment of functional circuitry". *J. Neurobiol.* 23: 1140-1158.
31. Cline, H. T., Debski, E. A. y Constantine-Paton, M. (1987). "N-methyl-Daspartate receptor antagonist desegregates eye-specific stripes". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 84: 4342-4345.
32. Constantine-Paton, M., Cline, H. T. y Debski, E. (1990). "Patterned activity, synaptic convergence, and the NMDA receptor in developing visual pathways". *Annu. Rev. Neurosci.* 13: 129-154.
33. Desmond, N. L. y Levy, W. B. (1990). "Morphological correlates of long-term potentiation imply the modification of existing synapses, not synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus". *Synapse* 5: 139-143.
34. DeVoogd, T. J. y Nottebohm, F. (1981). "Gonadal hormones induce dendritic growth in the adult brain". *Science* 214: 202-204.
35. Dodd, J. y Jessell, T. M. (1988). "Axon guidance and the patterning of neuronal projections in vertebrates". *Science* 242: 692-699.
36. Edmondson, J. C. y Hatten, M. E. (1987). "Glial-guided granule neuron migration in vitro: A high-resolution time-lapse video microscopic study". *J. Neurosci.* 7: 1928-1934.
37. Ellis, R. E., Yuan, J. y Horvitz, H. R. (1991). "Mechanisms and functions of cell death". *Annu. Rev. Cell Biol.* 7: 663-698.
38. Finley, B. L. y Pallas, S. L. (1989). "Control of cell number in the developing mammalian visual system". *Prog. Neurobiol.* 32: 207-234.
39. Fishell, G., Mason, C. A. y Hatten, M. E. (1993). "Dispersion of neural progenitors within the germinal zones of the forebrain". *Nature* 362: 636-638.
40. Font, E., García-Verdugo, J. M., Alcántara, S. y López-García, C. (1991). "Neuron regeneration reverses 3-acetylpyridine-induced cell loss in the cerebral cortex of adult lizards". *Brain Res.* 551: 230-235.
41. Fraser, S., Keynes, R. y Lumsden, A. (1990). "Segmentation in the chick embryo hindbrain is defined by cell lineage restrictions". *Nature* 344: 431-435.
42. Frederiksen, K. y McKay, R. D. G. (1988). "Proliferation and differentiation of rat neuroepithelial precursor cell in vivo". *J. Neurosci.* 8: 1144-1151.
43. Frost, W. N., Castellucci, V. F., Hawkins, R. D. y Kandel, E. R. (1982). "Monosynaptic connections made by the sensory neurons of the gill-withdrawal and siphon withdrawal reflex in *Aplysia* participate in the storage of long-term memory for sensitization". *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA 82: 8266-8269.

44. Gao, W.-Q., Heintz, N. y Hatten, M. E. (1991). "Cerebellar granule cell neurogenesis is regulated by cell-cell interactions in vitro". *Neuron* 6: 705-715.
45. Gasic, G. P. y Hollmann, M. (1992). "Molecular Neurobiology of Glutamate Receptors". *Annu. Rev. Physiol.* 54: 507-536.
46. Gavrieli, Y., Sherman, Y. y Ben-Sasson, S. A. (1992). "Identification of Programmed Cell Death *in situ* via Specific labelling of Nuclear DNA Fragmentation". *J. Cell Biol.* 119: 493-501.
47. Godsave, S. F. y Slack, J. M. W. (1991). "Single cell analysis of mesoderm formation in the *Xenopus* embryo". *Development* 111: 523-530.
48. Goldman, S. A. y Nottebohm, F. (1983). "Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 2390-2394.
49. Gould, E., Cameron, H. A., Daniels, D. C., Wooley, C. S. y McEwen, B. S. (1992). "Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus". *J. Neurosci.* 12: 3642-3650.
50. Graham, A., Papalopulu, N., y Krumlauf, R. (1989). "The murine and *Drosophila* homeobox clusters have common features of organization and expression". *Cell* 57: 367-378.
51. Gray, G. E. y Sanes, J. R. (1992). "Lineage of radial glia in the chicken optic tectum". *Development* 114: 271.
52. Greenough, W. T. (1975). "Experiential modification of the developing brain". *American Scientist* 63: 37-46.
53. Hamburger, V. (1939a). "Motor and sensory hyperplasia following limb bud transplantation in chick embryos". *Physiol. Zool.* 12: 268-284.
54. Hamburger, V. (1939b). "The development and innervation of transplanted limb primordia of chick embryos". *J. Exp. Zool.* 80: 147-189.
55. Hamburger, V. y Levi-Montalcini, R. (1949). "Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions". *J. Exp. Zool.* 111: 457-502.
56. Harris, W. A. (1984). "Axonal pathfinding in the absence of normal pathways and impulse activity". *J. Neurosci.* 4: 1153-1162.
57. Hebb, D. H. (1949). *The organization of behavior*. John Wiley. Nueva York.
58. Hemmati-Brivanlou, A., Kelly, O. G. y Melton, D. A. (1994). "Follistatin, an antagonist of

activin, is expressed in the spemann organizer and displays direct neuralizing activity". *Cell* 77: 283-285.

59. Hemmati-Brivanlou, A. y Melton, D. A. (1994). "Inhibition of activin receptor signaling promotes neuralization in xenopus". *Cell* 77: 273-281.
60. Hunt, P. y Krumlauf, R. (1991). "Hox genes coming to a head". *Current Biology*: 304-306.
61. Jacobson, M. (1991). *Developmental Neurobiology*. Plenum Press. Nueva York.
62. Kandel, E. R. y Schwartz, J. H. (1982). "Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release". *Science* 218: 433-443.
63. Kaplan, M. S., McNelly, N. A. y Hinds, J. W. (1985). "Population Dynamics of adult formed granule neurons of the rat olfactory bulb". *J. Comp. Neurol.* 239: 117-125.
64. Kennedy, T. E., Serafini, T., de la Torre, J. R. y Tessier-Lavigne, M. (1994). "Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord". *Cell* 78: 425-436.
65. Keynes, R. J. y Cook, G. M. W. (1992). "Repellent cues in axon guidance". *Curr. Opin. Neurobiol.* 2: 55-59.
66. Kirn, J. R. y Nottebohm, F. (1992). "Direct evidence for loss and replacement of projection neurons in adult canary brain". *J. Neurosci.* 13: 1654-1663.
67. Klammt, C., Jacobs, J. R., y Goodman, C. S. (1991). "The midline of the *Drosophila* central nervous system: a model for the genetic analysis of cell, fate, cell migration, and growth cone guidance". *Cell* 64: 801-815.
68. Komuro, H. y Rakic, P. (1992). "Selective role of N-type calcium channels in neuronal migration". *Science* 257: 806-809.
69. Komuro, H. y Rakic, P. (1993). "Modulation of neuronal migration by NMDA receptors". *Science* 260: 95-97.
70. Källén, B. (1953). "On the significance of the neuromeres and similar structures in vertebrate embryos". *J. Embryol. Exp. Morph.* 1: 387-392.
71. La Mantia, A. S. y Rakic, P. (1990). "Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey". *J. Neurosci.* 10: 2156-2175.
72. Lance-Lones, C. y Dias, M. (1991). "The influence of presumptive limb connective tissue on motor neuron axon guidance". *Dev. Biol.* 143: 93-111.
73. Lee, K., Schottler, F., Oliver, M. y Lynch, G. (1980). "Brief bursts of high frequency stimulation

produce two types of structural change in rat hippocampus". *J. Neurophysiol.* 4: 247-258.

74. LeVay, S., Wiesel, T. N. y Hubel, D. H. (1980). "The Development of Ocular Dominance Columns in Normal and Visually Deprived Monkeys". *J. Comp. Neurol.* 191: 1-51.
75. Levi-Montalcini, R. y Cohen, S. (1956). "In vitro and in vivo effects of a nerve growth stimulating agent isolated from snake venom". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 42: 695-699.
76. Levitan, E. B. y Kaczmarek, L. K. (1991). *The neuron: cell and molecular biology*. Oxford University Press. Nueva York.
77. Lois, C. y Álvarez-Buylla, A. (1993). "Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2074-2077.
78. Lois, C. y Álvarez-Buylla, A. (1994). "Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain". *Science* 264: 1145-1148.
79. López-García, C., Molowny, A., García-Verdugo, J. M. y Ferrer, I. (1988). "Delayed postnatal neurogenesis in the cerebral cortex of lizards". *Dev. Brain Res.* 43: 167-174.
80. Lumsden, A. (1990). "The cellular basis of segmentation in the developing hindbrain". *TINS* 13: 329-335.
81. Lumsden, A. (1991). "Cell lineage restrictions in the chick embryo hindbrain". *Philos. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.]* 331: 281-286.
82. Lumsden, A. G. S. y Davies, A. M. (1986). "Chemotropic effect of specific target epithelium in the developing mammalian nervous system". *Nature* 323: 538-539.
83. Luskin, M. B. (1993). "Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone". *Neuron* 11: 173-189.
84. Malinow, R. y Tsien, R. W. (1990). "Presynaptic enhancement shown by whole cell recordings of long term potentiation in hippocampal slices". *Nature* 346: 177-180.
85. Masu, Y., Wolf, E., Holtmann, B., Sendtner, M., Brem, G. y Thoenen, H. (1993). "Disruption of the CNTF gene results in Motor Neuron degeneration". *Nature* 365: 27-32.
86. Mayford, M., Barzilai, A., Keller, F., Schacher, S. y Kandel, E. R. (1992). "Modulation of an NCAM-related cell adhesion molecule with long term synaptic plasticity in aplysia". *Science* 256: 638-644.
87. McConnell, S. K. y Kaznowski, C. E. (1991). "Cell cycle dependence of laminar determination in developing neocortex". *Science* 254: 282-285.

88. Meister, M., Wong, R. O. L., Baylor, D. A. y Shatz, C. J. (1991). "Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina". *Science* 252: 939-943.
89. Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cyander, M. S., Schoppman, A. y Zook, J. M. (1984). "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys". *J. Comp. Neurol.* 224: 591-605.
90. Mayer, R. L. (1982). "Tetrodotoxin blocks the formation of ocular dominance columns in the goldfish". *Science* 218: 589-591.
91. Moorman, S. J. y Hume, R. I. (1990). "Growth cones of chick sympathetic preganglionic neurons *in vitro* interact with other neurons in a cell-specific manner". *J. Neurosci.* 10: 3158-3163.
92. Morshead, C. M. y Van der Kooy, D. (1992). "Postmitotic death is the fate of constitutively proliferating cells in the subependymal layer of the adult mouse brain". *J. Neurosci.* 12: 249-256.
93. Nottebohm, F. (1980). "Testosterone triggers growth of brain vocal control nuclei in adult female canaries". *Brain. Res.* 189: 429-436.
94. Nottebohm, F. (1981). "A brain for all seasons: Cyclical anatomical changes in song control nuclei of the canary brain". *Science* 214: 1368-1370.
95. Nottebohm, F. (1985). *Neuronal replacement in adulthood*. En: F. Nottebohm (comp.) *Hope for a new neurology* 4. New York Academy of Sciences. Nueva York, pp. 143-161.
96. Nottebohm, F. y Arnold, A. P. (1976). "Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain". *Science* 194: 211-213.
97. Nusslein-Volhard, C. y Weischaus, E. (1980). "Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*". *Nature* 287: 795-801.
98. O'Dell, T. J., Hawkins, R. D., Kandel, E. R. y Arancio, O. (1991). "Tests of the roles of two diffusible substances in long term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 11285-11289.
99. O'Leary, D. D. M., Bicknese, A. R., De Carlos, J. A., Heffner, C. D., Koester, S. E., Kutka, L. J. y Terashima, T. (1990). "Target selection by cortical axons: alternative mechanisms to establish axonal connections in the developing brain". *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 55: 453-468.
100. O'Rourke, N. A., Dailey, M. E., Smith, S. J. y McConnell, S. K. (1992). "Diverse Migratory Pathways in the Developing Cerebral Cortex". *Science* 258: 299-302.
101. Oppenheim, R. W. (1981). "Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective historical review and progress report". *Studies in Dev. Neurobiol.* pp.

74-133.

102. Oppenheim, R. W. (1989). "The neurotrophic theory and naturally occurring motoneuron death". *TINS* 12: 252-255.
103. Paterson, J. A., Privat, A., Ling, E. A. y Leblond, C. P. (1973). "Investigation of glial cells in semithin sections. III. Transformation of subependymal cells into glial cells, as shown by radioautography after ^3H -Thymidine injection into the lateral ventricle of the brain of young rats". *J. Comp. Neur.* 149: 83-102.
104. Pereira-Smith, O. M. y Smith, J. R. (1983). "Evidence for the recessive nature of cellular immortality". *Science* 221: 964-966.
105. Puellas, L. y Rubenstein, J. L. R. (1993). "Expression patterns of homeobox and other putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization". *TINS* 16: 472-479.
106. Rakic, P. (1985). "Contact regulation of neuronal migration". En: G. M. Edelman y J. Thiery (comps.). *The cell in contact: Adhesion and junctions as morphogenetic determinants*. John Wiley and Sons. Nueva York, pp. 67-91.
107. Rakic, P. (1985). "Limits of neurogenesis in primates". *Science* 227: 1054-1056.
108. Rakic, P. (1988). "Specification of cerebral cortical areas". *Science* 241: 170-176.
109. Rakic, P. (1990). "Principles of neural cell migration". *Experientia* 46: 882-891.
110. Ramón y Cajal, S. (1911). *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Maloine. París.
111. Ramón y Cajal, S. (1960). *Studies on vertebrate neurogenesis*. C. C. Thomas. Springfield. Illinois.
112. Rasika, S., Nottebohm, F. y Álvarez-Buylla, A. (1994). "Testosterone increases the recruitment and/or survival of new high vocal center neurons in adult female canaries". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 7854-7858.
113. Redies, C., Inuzuka, H. y Takeichi, M. (1992). "Restricted expression of N-and R-cadherin on neurites of the developing chicken CNS". *J. Neurosci.* 12: 3525-3534.
114. Reynolds, B. y Weiss, S. (1992). "Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system". *Science* 255: 1707-1710.
115. Rohrer, H. (1990). "The role of growth factors in the control of neurogenesis". *Eur. J. Neurosci.* 2: 1005-1015.

116. Rose, S. P. R. (1991). "How chicks make memories: The cellular cascade from c-fos to dendritic remodelling". *TINS* 14: 390-397.
117. Rousselot, P. Lois, C. y Álvarez-Buylla, A. (1994). "Embryonic (psa) N-CAM reveals chains of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice". *J. Comp. Neurol.* En prensa.
118. Sanes, J. R. (1989). "Analysing cell lineage with a recombinant retrovirus". *TINS* 12: 21-28.
119. Schmidt, J. T. y Eisele, L. E. (1985). "Stroboscopic illumination and dark rearing block the sharpening of the regenerated retinotectal map in goldfish". *Neuroscience* 14: 535-546.
120. Schoenwolf, G. C. y Smith, J. L. (1990). "Mechanisms of neurulation: traditional viewpoint and recent advances". *Development* 109: 243-270.
121. Schwanzel-Fukuda, M. y Pfaff, D. W. (1990). "The migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons from the medial olfactory placode into the medial basal forebrain". *Experientia* 46: 956-962.
122. Seki, T. y Arai, Y. (1993). "Highly polysialylated neural cell adhesion molecule (NCAMH) is expressed by newly generated granule cells in the dentate gyrus of the adult rat". *J. Neurosci.* 13: 2351-2358.
123. Sendtner, M. Schmalbruch, H. Stöckli, K. A., Carroll, P., Kreutzberg, G. W. y Thoenen, H. (1992). "Ciliary neurotrophic factor (CNTF) prevents degeneration of motoneurons in the mouse mutant Progressive Motor Neuropathy (*pmn*)". *Nature* 358: 502-504.
124. Shatz, C. J. y Stryker, M. P. (1988). "Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retinogeniculate afferents". *Science* 242: 87-89.
125. Sirevaag, A. M. y Greenough, W. T. (1991). "Plasticity of GFAP-immunoreactive astrocyte size y number in visual cortex of rats reared in complex environments". *Brain. Res.* 540: 273-278.
126. Sohal, G. S. (1992). "The role of target size in neuronal survival". *J. Neurobiol.* 23: 1124-1130.
127. Sohrabji, F., Nordeen, K. W. y Nordeen, E. J. (1989) "Projections of androgen-accumulating neurons in a nucleus controlling avian song". *Brain. Res.* 488: 253-259.
128. Spemann, H. (1938). *Embryonic development and induction*. Yale University Press. New Haven.
129. Sperry, R. W. (1963). "Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 50: 703-710.
130. Tessier-Lavigne, M., Placzek, M., Lumsden, A. G. S., Dodd, J. y Jessell, T. M. (1988). "Chemotropic guidance of developing axons in the mammalian central nervous system". *Nature*

336: 775-778.

131. The Boulder Committee (1970). "Embryonic Vertebrate Central Nervous System: Revise Terminology". *Anat. Rec.* 166: 257-262.
132. Tomasiewicz, H., Ono, K., Yee, D., Thompson, C., Goridis, C., Rutishauser, U. y Magnuson, T. (1993). "Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (NCAM 180) produces distinct defects in the central nervous system". *Neuron* 11: 1163-1174.
133. Tosney, K. W. y Landmesser, L. T. (1984). "Pattern and specificity of axonal outgrowth following varying degrees of chick limb bud ablations". *J. Neurosci.* 4: 2518-2527.
134. Unsicker, K., Grothe, C., Westermann, R. y Wewetzer, K. (1992). "Cytokines in neural regeneration". *Curr. Opin. Neurobiol.* 2: 671-678.
135. Unsicker, K., Reichert-Preibsch, H. y Wewetzer, K. (1992). "Stimulation of neuron survival by basic FGF and CNTF is a direct effect and not mediated by non-neuronal cells: evidence from single cell cultures". *Dev. Brain Res.* 65: 285-288.
136. Vescovi, A. L., Reynolds, B. A., Fraser, D. D. y Weiss, S. (1993). "bFGF regulates the proliferative fate of unipotent (neuronal) and bipotent (neuronal-astroglial) EGF generated CNS progenitor cells". *Neuron* 11: 951-966.
137. Walsh, C. y Cepko, C. L. (1990). "Cell lineage and cell migration in the developing cerebral cortex". *Experientia* 46: 940-947.
138. Walsh, C. y Cepko, C. L. (1993). "Clonal dispersion in proliferative layers of developing cerebral cortex". *Nature* 362: 632-635.
139. Walsh, C., Cepko, C. L., Ryder, E. F., Church, G. M. y Tabin, C. (1992). "The dispersion of neuronal clones across the cerebral cortex". *Science* 258: 317-320.
140. Waser, M. S. y Marler, P. (1977). "Song Learning in Canaries". *J. Comp. Physiol. Psychol.* 91: 1-7.
141. Weiss, P. (1936). "Selectivity controlling the central-peripheral relations in the nervous system". *Biol. Rev.* 11: 494-531.
142. Williams, J. H., Errington, M. L., Lynch, M. A. y Bliss, T. V. (1989). "Arachidonic acid induces a long term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus". *Nature* 341: 739-742.
143. Yin, H. L. y Stossel, T. P. (1979). "Control of cytoplasmic actin gel-sol transformation by gelsolin-a calcium dependent-regulatory protein". *Nature* 281: 583-586.

144. Yuste, R., Peinado, A. y Katz, L. C. (1992). "Neuronal domains in developing neocortex".
Science 257: 665-669.

VI. COMUNICACIÓN INTERNEURONAL

RICARDO TAPIA

LA ACEPTACIÓN de que la comunicación interneuronal se lleva a cabo principalmente mediante un mecanismo químico no fue fácil. La neurofisiología “seca”, apoyada en el conocimiento de las propiedades eléctricas de la membrana neuronal, especialmente de la conducción del impulso nervioso a lo largo del axón, se resistió durante varios años a reconocer que se requería un compuesto químico, un neurotransmisor, el cual debía funcionar como puente para la transmisión de la señal de una neurona a otra en los sitios específicos de comunicación interneuronal, las *sinapsis*. Hoy en día, sin embargo, éste es uno de los conocimientos neurobiológicos clave en el que se ha avanzado extraordinariamente en los últimos años.

En efecto, del esquema muy simple que se muestra en la figura VI.1, en el cual los canales, los receptores y los transportadores no son sino discontinuidades en la línea que representa la membrana neuronal, se ha llegado incluso a la clonación y a la identificación molecular de las proteínas que, integradas en las membranas pre o postsinápticas, son responsables de la comunicación interneuronal (y de la neuromuscular, que sigue esencialmente los mismos principios y que de hecho se conoció en detalle antes que las sinapsis interneuronales). Además, la lista de neurotransmisores o neuromoduladores se ha ido alargando considerablemente, y los mecanismos bioquímicos que regulan el funcionamiento de muchos receptores o canales, a través de los llamados segundos mensajeros o inclusive terceros mensajeros, se han dilucidado en detalle que hasta hace pocos años no se postulaban ni siquiera como atrevidas hipótesis.

En este trabajo se revisarán algunos aspectos de estos nuevos conocimientos que han revolucionado nuestros conceptos del funcionamiento del sistema nervioso y han abierto anchos y promisorios caminos para el entendimiento de muchas de sus alteraciones patológicas y, por consiguiente, para el desarrollo de novedosos enfoques que permitan su prevención y tratamiento. Además de las alteraciones neurológicas que afectan el sistema motor, como la epilepsia o la enfermedad de Parkinson (véase cap. XVIII), gracias a estos conocimientos se empiezan a vislumbrar los mecanismos de muerte neuronal causada por isquemia o anoxia, lo cual es de extraordinaria importancia por sus implicaciones para la sobrevivencia y posibilidad de recuperación de las personas afectadas. Otro aspecto, no menos importante y que está siendo objeto de numerosos estudios, es el entendimiento de las

devastadoras enfermedades neurodegenerativas, que afectan no sólo las funciones neurológicas sino también las mentales y cuyas causas y mecanismos son aún desconocidos.

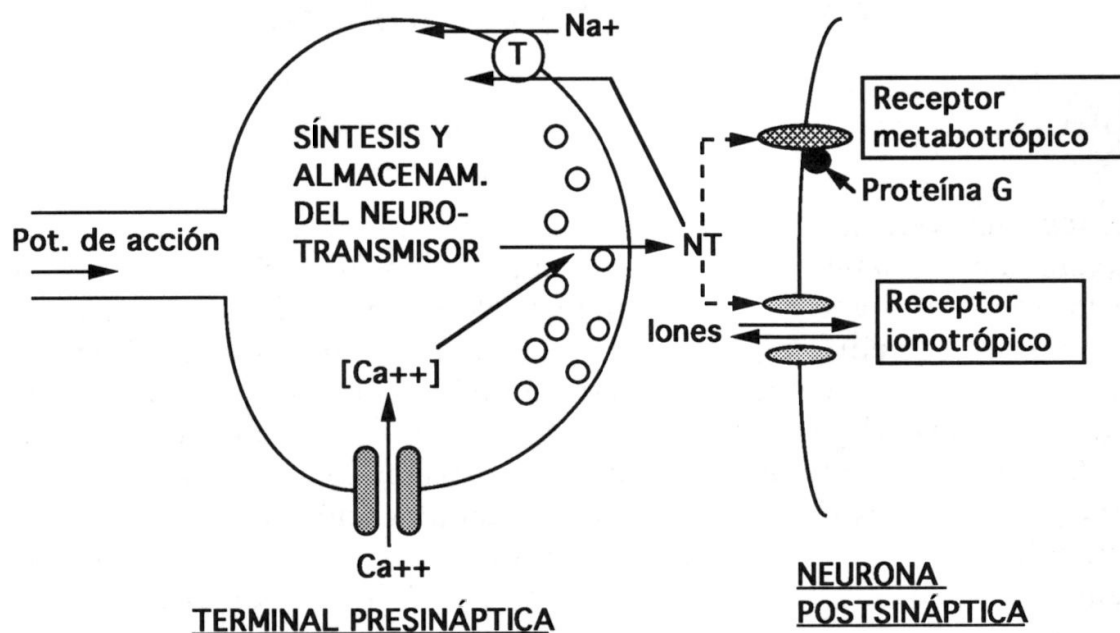


FIGURA VI.1. Esquema de la transmisión sináptica química. Cuando el potencial de acción alcanza la terminal sináptica se abren los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje presentes en la membrana de la terminal. Esto origina un aumento en la concentración citoplásmica de Ca^{2+} , lo cual dispara la liberación del neurotransmisor (NT) previamente sintetizado y almacenado en las vesículas sinápticas (círculos). El neurotransmisor interactúa con uno de los dos tipos de receptor presentes en la membrana postsináptica: ionotrópico o metabotrópico. En el primer caso la consecuencia es la apertura de un canal iónico (figs. VI.2 y VI.3) y en el segundo la modificación de la proteína G asociada, que funciona como transductor para la producción de segundos mensajeros (fig. VI.4). El neurotransmisor se elimina del espacio sináptico por difusión, destrucción enzimática (no mostrado) o por recaptura a la terminal mediante un transportador (T) que depende de Na^+ .

LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA INHIBIDORA Y EXCITADORA

La transmisión sináptica en la placa neuromuscular es siempre excitadora y, por consiguiente, sus mecanismos de regulación se reducen a excitación o no excitación. En contraste, en el sistema nervioso central (SNC) la existencia de neuronas inhibitoras, cuya actividad resulta en una disminución de la excitabilidad de la neurona postsináptica, genera la posibilidad de ejercer control activo, finamente regulado, sobre el funcionamiento de los circuitos: un grupo de neuronas puede ser excitado mediante la activación de sinapsis excitadoras, pero esto sólo podrá ocurrir si la excitación es suficiente para alcanzar el umbral de disparo, es decir, si supera la inhibición que las sinapsis inhibitoras puedan estar ejerciendo sobre ese grupo neuronal (véase cap. VII).

Además, las neuronas pueden excitarse por disminución en la actividad de las neuronas inhibitoras, es decir, por inhibición de la inhibición.

Estos conceptos han adquirido cada vez más importancia debido a los hallazgos, a lo largo de las cuatro últimas décadas, de que las sinapsis inhibitoras son extraordinariamente numerosas en el cerebro de los mamíferos, y de que su actividad es efectivamente reguladora de múltiples funciones del SNC. En particular, la identificación de dos aminoácidos que funcionan como neurotransmisores inhibidores, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y la glicina, así como la localización regional en el SNC de los circuitos ricos en sinapsis GABAérgicas y glicinérgicas, han abierto un extenso panorama en el conocimiento de los mecanismos del control de la excitabilidad neuronal y de sus alteraciones. Además, este conocimiento ha permitido explicar, al menos parcialmente, el mecanismo de acción de diversos compuestos con efectos centrales, entre los que se encuentran drogas convulsionantes, antiepilépticas, ansiolíticas y antidepresivas (25).

La inhibición GABAérgica en el SNC ha sido, desde el descubrimiento en el cerebro de este aminoácido en 1957, un tema ampliamente estudiado, aunque de ninguna manera agotado, como veremos después. En contraste, los mecanismos y consecuencias de la excitación sináptica en el cerebro fueron un aspecto relativamente abandonado hasta hace unos 10 años, cuando resurgió de manera extraordinaria debido a una serie de hallazgos que modificaron de manera importante los conceptos de dicha excitación y su papel en las funciones y disfunciones del SNC. Entre estos hallazgos debe destacarse la caracterización de los aminoácidos excitadores, particularmente el ácido glutámico, como el neurotransmisor excitador más ampliamente distribuido en los mamíferos, así como la identificación y la clonación de diversos tipos de receptores a este aminoácido, con propiedades diferentes y al parecer con funciones y acciones diversas en las distintas regiones del SNC. Éstas incluyen desde efectos neurotróficos hasta la muerte neuronal, pasando por fenómenos plásticos de memoria y aprendizaje, alteraciones motoras y enfermedades neurodegenerativas.

RECEPTORES A NEUROTRANSMISORES: CANALES IÓNICOS Y SEGUNDOS MENSAJEROS

Una de las más importantes aportaciones al conocimiento hechas por la investigación neurobiológica actual es, sin duda, el papel de las proteínas integrales de la membrana, es decir, aquellas que se encuentran embebidas en la membrana celular, en los fenómenos de transmisión sináptica y de conducción del impulso nervioso a lo largo del axón.

Desde hace algunos años se reconoció que existen dos grandes tipos de proteínas con características de receptores a los neurotransmisores: los llamados *ionotrópicos* y los *metabotrópicos*. Los primeros reciben su nombre porque se encuentran directamente asociados a canales iónicos; de hecho, están más que asociados, estos receptores *son* canales iónicos, ya que parte de su estructura constituye las paredes del canal, mientras que otra porción, que sobresale hacia el exterior de la membrana, es un sitio de reconocimiento para el neurotransmisor. Cuando el transmisor se une a ese sitio, el canal se abre. Estos canales son selectivamente permeables para ciertos cationes o aniones, y de esto depende que el resultado de su apertura sea excitación (canales catiónicos) o inhibición (canales aniónicos) (figs. VI.2 y VI.3).

En cambio, como se muestra en la figura VI.4, el resultado de la activación de los receptores metabotrópicos es predominantemente metabólico, es decir, se desencadena toda una serie de reacciones enzimáticas. Estos receptores están asociados a otra proteína membranal, la llamada proteína G, que es modificada cuando el transmisor se une al receptor, y como consecuencia de esa modificación se activan diferentes reacciones bioquímicas. Los productos de estas reacciones son moléculas conocidas como segundos mensajeros, las cuales funcionan como señales metabólicas para la fosforilación o desfosforilación de otras proteínas celulares, incluyendo los propios canales iónicos. De esta manera los receptores asociados a las proteínas G modulan la función sináptica y la excitabilidad de la membrana neuronal.

En los últimos años, estudios realizados con técnicas bioquímicas, biofísicas y de biología molecular han demostrado que tanto los receptores ionotrópicos como los metabotrópicos son proteínas integrales de la membrana, pero que difieren considerablemente en su organización molecular. Además, se ha encontrado que existen varias familias de receptores ionotrópicos, las cuales están caracterizadas por un cierto grado de homología en su secuencia de aminoácidos y por el número de regiones transmembranales (secuencias de aminoácidos en que predominan los de tipo hidrofóbico, por lo que atraviesan completamente la bicapa lipídica de la membrana), independientemente de su selectividad iónica. Por si esto fuera poco, también se ha demostrado que un receptor que reconoce a un determinado neurotransmisor y que responde a éste del mismo modo se presenta en distintos subtipos o variedades, dependiendo de las distintas subunidades proteínicas que lo conforman. De acuerdo con esta composición cada subtipo de receptor es modulado o afectado por drogas de distinta manera. En las siguientes secciones se detallarán algunas de las implicaciones funcionales de esta variabilidad, tomando como sujetos a los receptores al

GABA y al glutamato.

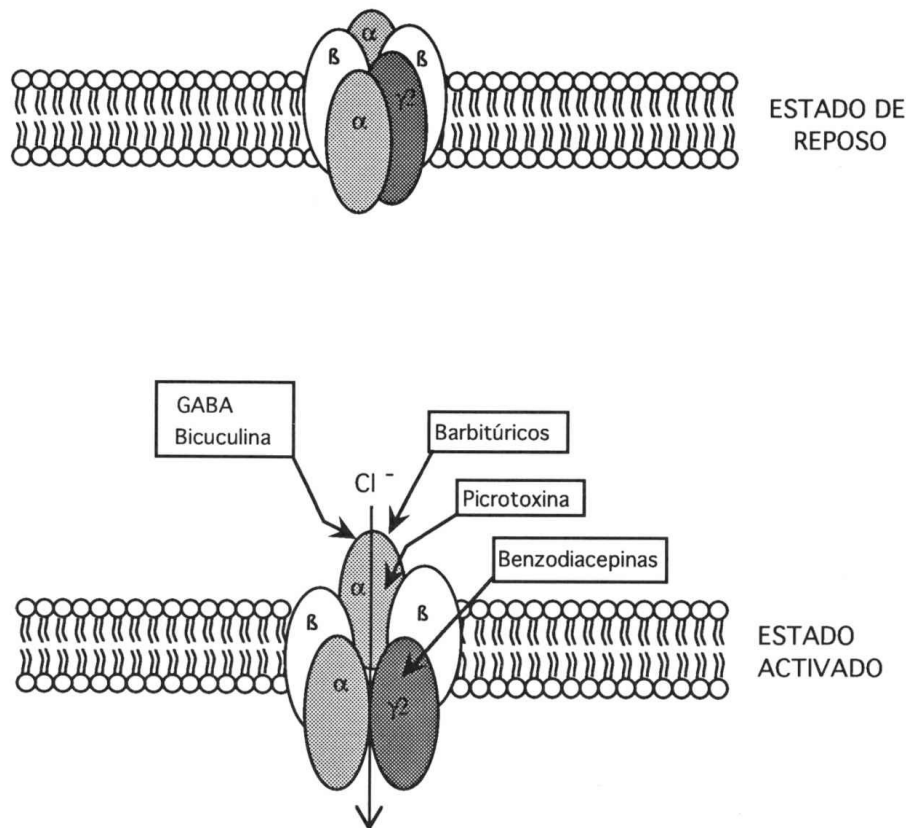


FIGURA VI.2. Ejemplo de un receptor ionotrópico en el seno de la membrana postsináptica, representada por las cabezas polares y las colas hidrofóbicas (ácidos grasos) de los fosfolípidos. Se muestra un esquema simplificado de una de las posibles estructuras del receptor al GABA tipo A, que constituye un canal de Cl^- , formado por cinco subunidades peptídicas, dos α , dos β y una γ_2 . Cuando el GABA se une a la subunidad α cambia la conformación de las paredes del canal, formadas por α -hélices transmembranales de cada uno de los péptidos, lo cual origina la apertura del canal y el paso de Cl^- . Se señalan los sitios de unión de los antagonistas bicuculina y picrotoxina, que son drogas convulsionantes, y de los moduladores positivos barbitúricos y benzodiacepinas. El receptor a la glicina forma también un canal de Cl^- con una estructura similar, y la composición de sus subunidades peptídicas tiene un alto grado de homología con las del receptor GABA_A . (Tomado de la referencia 30.)

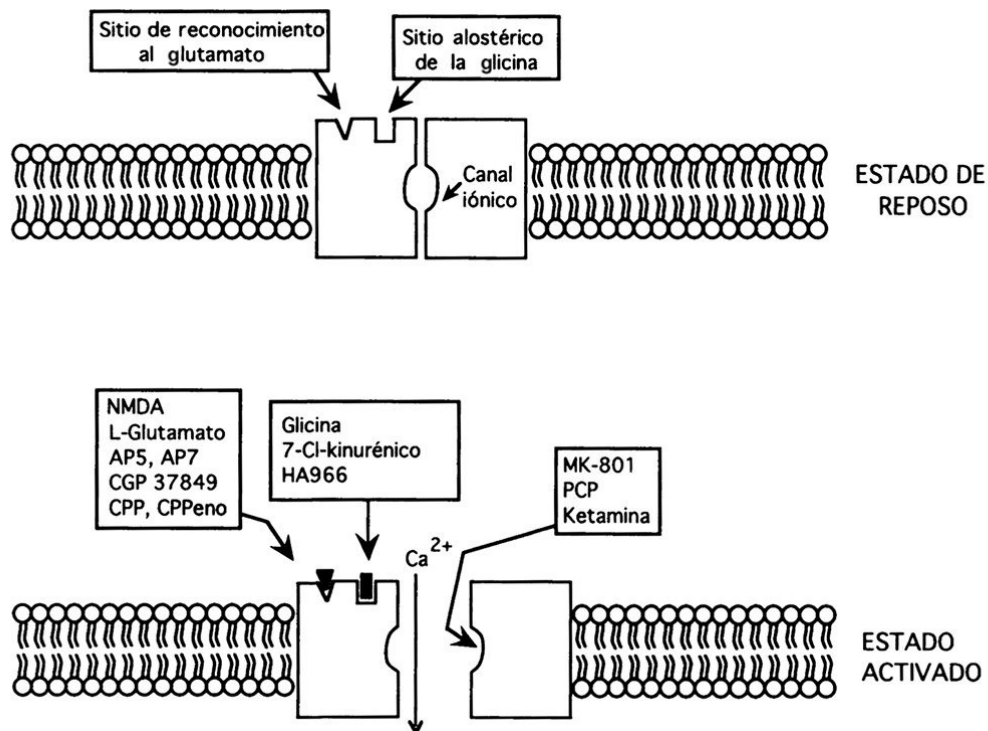


FIGURA VI.3. Esquema del receptor a glutamato tipo *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), que constituye un canal de Ca^{2+} . El sitio de unión del L-glutamato, que es el ligando natural, reconoce también al NMDA (pero no a los agonistas del receptor no-NMDA, como el ácido kaínico o el AMPA), y acepta numerosos compuestos que actúan como antagonistas competitivos; algunos se incluyen en el mismo recuadro que los agonistas. Los compuestos señalados en el recuadro de la derecha son antagonistas no competitivos que parecen actuar directamente en el canal. La glicina funciona como un modulador positivo indispensable y es reconocida por un sitio alostérico, al cual se unen también los antagonistas señalados en el recuadro correspondiente. (Tomado de la referencia 30.)

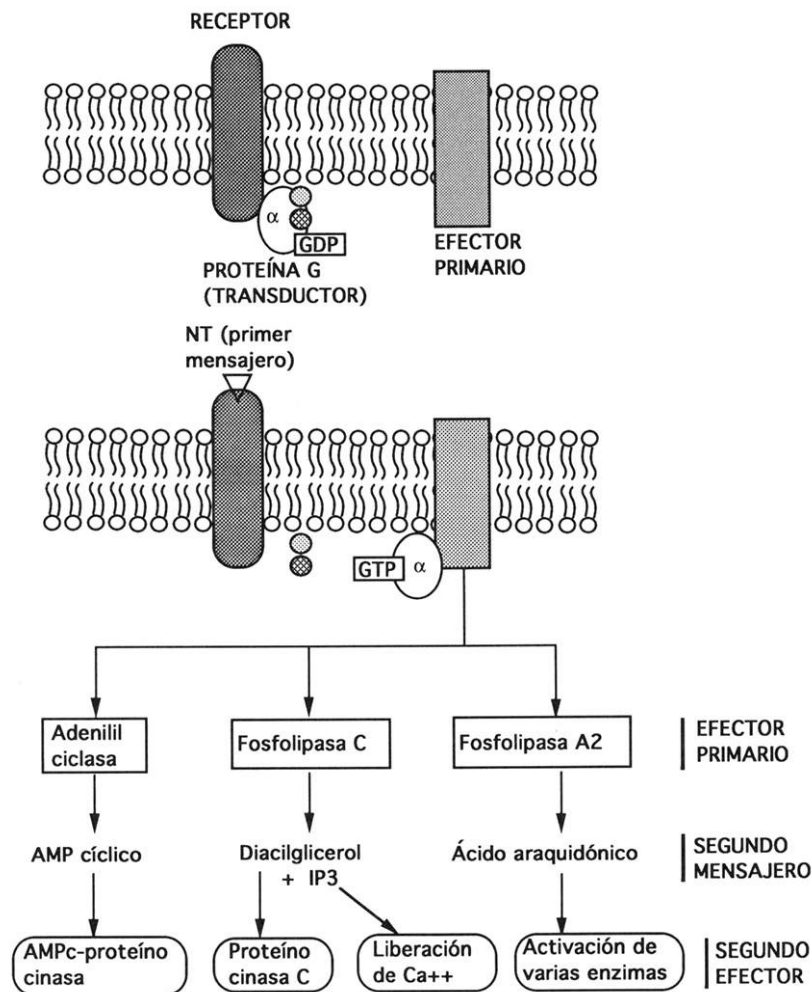


FIGURA VI.4. Esquema del funcionamiento de los receptores metabotrópicos y de los segundos mensajeros. Cuando el neurotransmisor (NT) se une al receptor, se modifica la estructura de la proteína G asociada a él. Existen varios tipos de proteínas G, según el receptor y el efector de que se trate, pero todas ellas poseen tres subunidades peptídicas, llamadas α , β y γ . Cuando el receptor se activa, la subunidad α se disocia de las otras dos (círculos) y simultáneamente se sustituye el guanosin-difosfato (GDP), que está unido en condiciones de reposo, por guanosin-trifosfato (GTP). Como resultado se activa el efector primario, que puede ser, según la naturaleza de la proteína G, alguna de las tres enzimas que se señalan. Si se trata de la adenilil ciclase el segundo mensajero resultante es el AMPc; si es la fosfolipasa C se forman el diacilglicerol y el inositol-trifosfato (IP3); si es la fosfolipasa A2 el producto es el ácido araquidónico. Cada uno de estos segundos mensajeros, a su vez, generará otras reacciones, mediante la activación de enzimas o la liberación de Ca^{2+} desde fuentes intracelulares (segundos efectores). Las proteína-cinasas activadas por el AMPc o por el diacilglicerol fosforilan diversas proteínas, que pueden ser canales o receptores, y así modulan su funcionamiento. El Ca^{2+} citoplásmico liberado por el IP3 actúa como un tercer mensajero, ya que interactúa con varias proteínas con actividad enzimática o moduladora. (Tomado de la referencia 31.)

LOS RECEPTORES AL GABA

Hasta la fecha se conocen dos tipos de receptores al GABA: el receptor GABA_A ,

el cual es de naturaleza ionotrópica y está acoplado a un canal selectivo para Cl^- , y el receptor GABA_B metabotrópico, que libera ácido araquidónico como segundo mensajero.

A partir de 1987, cuando se clonó la primera subunidad proteínica del receptor GABA_A (1, 25), se han clonado 16 subunidades peptídicas diferentes de este receptor. Cada una de ellas tiene cuatro regiones transmembranales, por lo que este receptor es considerado como parte de la misma “superfamilia” en que se encuentra el receptor nicotínico de la acetilcolina, cuyas subunidades tienen también cuatro regiones transmembranales (28). Sorprendentemente, ya que el receptor nicotínico forma un canal selectivo para Na^+ y K^+ , y por lo tanto su activación resulta en una excitación, sus regiones transmembranales tienen un considerable grado de homología en su secuencia de aminoácidos con las del receptor GABA_A . Debido a esto, en analogía con el receptor de la acetilcolina, que es muy bien conocido, se postula que el receptor GABA_A está formado por cinco subunidades, cada una de las cuales contribuye, mediante una de sus regiones transmembranales, a formar la pared del canal de Cl^- (fig. VI.2).

Si se conocen hasta la fecha 16 subunidades diferentes del receptor GABA_A y, por otra parte, no más de cinco constituyen la molécula receptora completa, es evidente que en teoría podría haber en el SNC decenas de formas distintas de dicho receptor. Esto podría ocurrir no sólo por las diferentes subunidades participantes en su composición sino también por la forma en que se encuentran organizadas, una con respecto a la otra, en su arreglo intramembranal. De hecho, mediante técnicas de inmunocitoquímica, utilizando anticuerpos específicos contra cada una de las subunidades, se ha demostrado que, en efecto, hay muchas formas del receptor GABA_A , y que están distribuidas muy heterogéneamente en las diversas regiones del SNC (15). Además, cuando diversas formas del receptor se han expresado en ovocitos de la rana *Xenopus*, mediante la inyección del RNA mensajero que codifica para una o varias de las subunidades correspondientes, se ha encontrado que la composición es determinante de las propiedades del receptor completo. Por ejemplo, se sabe que la subunidad denominada A es la que posee el sitio de reconocimiento al GABA, mientras que la subunidad γ 2 es la responsable del hecho conocido tiempo atrás de que las benzodiazepinas modulan positivamente al receptor, es decir, facilitan la apertura del canal de Cl^- cuando el GABA se une a su sitio de reconocimiento (fig. VI.2).

Por lo tanto, si el receptor carece de la subunidad γ 2, las benzodiazepinas

no tienen efectos significativos. De esto se deduce que la localización en alguna región cerebral de los receptores GABA_A que posean esta subunidad será un indicio de que tal región está implicada en los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas (4, 26).

LOS RECEPTORES AL GLUTAMATO

Se acepta en la actualidad que el ácido glutámico es el aminoácido neurotransmisor excitador más importante en el SNC. Esta aceptación es el resultado del progreso del conocimiento en varios aspectos de la transmisión glutamatérgica que incluyen, de manera preponderante, la identificación, caracterización y, recientemente, clonación de varios receptores que reconocen al glutamato (29).

Hasta la fecha se reconocen cuatro tipos de receptores al glutamato, que inicialmente se diferenciaron farmacológicamente. Tres de ellos se encuentran acoplados a un canal catiónico y el cuarto parece estar asociado a la síntesis de segundos mensajeros. Los primeros incluyen al receptor tipo NMDA, llamado de esta manera por reconocer al N-metil-D-aspartato, y dos que no reconocen al NMDA (receptores no-NMDA), sino al ácido kaínico o al AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metililoxazol-4-propiónico). Existen varias diferencias entre los receptores NMDA y no-NMDA, siendo la más notable que el primero forma un canal de Ca^{2+} , mientras que los segundos constituyen un canal de Na^+ y K^+ . Asimismo, el receptor NMDA presenta varios sitios de reconocimiento a diversos ligandos, además del sitio del glutamato. Sorprendentemente, uno de estos sitios es de tipo alostérico y reconoce específicamente a la glicina, de modo que cuando este aminoácido se encuentra unido, se facilita la apertura del canal de Ca^{2+} debida a la unión del glutamato. Por esta razón, se considera que la glicina es un modulador positivo del receptor NMDA, lo cual contrasta drásticamente con su ya mencionado papel como neurotransmisor inhibitorio, similar al del GABA, en algunas regiones del SNC, particularmente la médula espinal (véase cap. VII). Sin embargo, el sitio de la glicina en el receptor NMDA tiene propiedades farmacológicamente distintas de aquéllas en el receptor propio de la glicina. Por ejemplo, la estricnina es un potente antagonista de este último (a esto se debe su efecto convulsionante), mientras que no afecta la unión del aminoácido al sitio del receptor NMDA. En la figura VI.3 se muestra un esquema del receptor tipo NMDA, en el que se encuentran señalados los sitios de reconocimiento a diversos ligandos.

Dadas las características de selectividad catiónica de los canales de los

receptores NMDA (Ca^{2+}) y no-NMDA (Na^+), cuando estos receptores son activados por sus agonistas producen despolarización de la membrana y, por consiguiente, excitación. En consecuencia, no es extraño que varios de dichos agonistas, como el propio NMDA, el AMPA o el ácido kaínico, sean potentes convulsionantes cuando se administran sistémica o intracerebralmente, y que los antagonistas de los receptores NMDA protejan contra las convulsiones en varios modelos experimentales de epilepsia (30). Uno de estos modelos lo proporciona la 4-aminopiridina (4AP), droga que es un poderoso convulsionante al ser administrada por distintas vías, incluyendo su inyección estereotáxica en el cuerpo estriado. El mecanismo de la hiperexcitación producida por esta droga es interesante: además de que su efecto convulsionante es bloqueado por antagonistas del receptor NMDA (11), recientemente hemos demostrado, mediante el procedimiento de microdiálisis *in vivo*, que estimula preferentemente la liberación de glutamato desde las terminales glutamatérgicas, aun en ausencia de despolarización de la membrana, con el consiguiente hiperfuncionamiento de los receptores glutamatérgicos postsinápticos (22).

EL CALCIO Y LA DEGENERACIÓN NEURONAL

Es importante recalcar que, en el caso de la hiperexcitabilidad mediada por los receptores NMDA, ésta es determinada por la entrada de Ca^{2+} a la célula a través del canal del receptor. La relevancia de este fenómeno se debe a que se ha demostrado que un incremento en la concentración citoplásmica de Ca^{2+} , resultante de un hiperfuncionamiento de estos receptores, está estrechamente relacionada con la activación de enzimas proteolíticas y lipolíticas y con alteraciones en la función mitocondrial y en el metabolismo energético, todo lo cual resulta en muerte neuronal (5, 6, 12, 23). Por otra parte, la activación del receptor tipo kainato también puede resultar en muerte neuronal debida al Ca^{2+} , ya que la despolarización de la membrana neuronal producida por la entrada de Na^+ resulta en la apertura de los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje (que son completamente diferentes a los asociados al receptor NMDA), con el consecuente incremento en la concentración citoplásmica de Ca^{2+} .

La participación del receptor NMDA y del Ca^{2+} en la neurodegeneración ha propiciado un gran interés debido a que muchos datos en la literatura sugieren que estos mecanismos están implicados en la muerte neuronal que se observa en múltiples padecimientos, como la epilepsia, los accidentes vasculares cerebrales, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas (7, 10,

14, 20). Por esta razón, en los años recientes se han llevado a cabo numerosos esfuerzos para encontrar, diseñar, sintetizar y probar compuestos antagonistas que sean capaces de bloquear la activación de los receptores glutamatérgicos, tanto los NMDA como los no-NMDA. Por ejemplo, L. Massieu, trabajando inicialmente en Basilea y posteriormente en mi laboratorio, ha demostrado que tanto los antagonistas del receptor NMDA como los del receptor AMPA protegen contra el daño neuronal que se produce por la administración intraestriatal de AMPA, ácido kaínico o ácido quinolínico, un compuesto endógeno capaz de activar el receptor NMDA (17, 19).

Este tipo de estudios indica claramente que un exceso de glutamato extracelular es un factor importante implicado en la muerte neuronal. Sin embargo, la elevación de este aminoácido no parece ser suficiente para producir daño, ya que recientemente hemos demostrado (18) que si se inhibe la recaptura de glutamato en el cuerpo estriado *in vivo*, y como consecuencia este aminoácido se acumula en el espacio extracelular, no hay muerte neuronal, mientras que si en las mismas condiciones experimentales se activan farmacológicamente los receptores glutamatérgicos sí ocurre la neurodegeneración.

Es importante señalar que ya se conocen numerosas drogas que tienen los buscados efectos antagonistas de los receptores glutamatérgicos, y que esas drogas han demostrado poseer efectos antiepilépticos y/o proteger a las neuronas de la muerte en modelos experimentales de algunos de los padecimientos mencionados. Desafortunadamente, hasta ahora todas ellas han resultado ser tóxicas, por lo que su aplicación clínica es aún imposible.

EL ÓXIDO NÍTRICO

La estructura química del óxido nítrico es muy simple: un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno, es decir, NO. Esta estructura se caracteriza por poseer un electrón no compartido, por lo cual pertenece a los llamados radicales libres, que son extremadamente reactivos y por lo tanto son compuestos muy tóxicos para las células. En condiciones de presión atmosférica normal, el NO es un gas con una vida media muy corta, ya que en presencia de oxígeno en menos de 10 segundos se convierte en nitratos y nitritos (el NO no debe confundirse con el óxido nitroso, N₂O, conocido como el gas hilarante, que se usa como anestésico). Dadas estas propiedades, hasta hace pocos años ningún investigador en su sano juicio se hubiera atrevido a sugerir que el NO podía tener una función biológica. Sin embargo, una serie de investigaciones, inicialmente en los sistemas inmunológico y cardiovascular, y posteriormente en otros tejidos y en el SNC, han demostrado que este compuesto es un

mensajero químico que realiza importantes funciones en muchos órganos, y que en el cerebro puede coadyuvar en la función normal de las sinapsis glutamatérgicas y también participar en los mecanismos de muerte neuronal producida por hiperfuncionamiento de los receptores tipo NMDA. Es tanta la importancia que hoy en día se concede a esta molécula que la revista *Science* la declaró la “molécula del año 1992”.

El NO ha sido identificado como el *factor de relajación derivado del endotelio* (EDRF, por sus siglas en inglés), una elusiva molécula cuya función era conocida antes de saber que correspondía al NO. Cuando el estímulo nervioso llega a las terminales que inervan los vasos sanguíneos y producen su dilatación, la acetilcolina liberada, en vez de actuar directamente sobre el músculo vascular liso, como se pensó por mucho tiempo, actúa sobre receptores situados en las células endoteliales, las cuales, como respuesta a la acetilcolina, liberan el EDRF. Esta molécula, que ahora sabemos es el NO, difunde hacia afuera de las células endoteliales, llega a las células musculares vecinas y causa la relajación muscular, produciéndose la vasodilatación (21). El conocimiento de la función del NO como vasodilatador, como es obvio, tiene notables implicaciones para el diseño de nuevos posibles tratamientos de padecimientos cardiovasculares. De hecho, sabemos ahora que el efecto beneficioso de la nitroglicerina en la angina de pecho, conocido desde finales del siglo XIX y debido a su acción dilatadora de las coronarias, es ejercido por el NO que se forma a partir de la nitroglicerina. Otra aplicación potencial de este conocimiento es en los casos de impotencia sexual, ya que el NO es también el mensajero efector de la relajación del músculo de los cuerpos cavernosos del pene, inducida por estimulación nerviosa, proceso responsable de la erección peniana (13, 26).

En el SNC el NO desempeña también un papel que cada día parece más importante, y que se encuentra estrechamente relacionado con la transmisión sináptica glutamatérgica mediada por receptores NMDA y por el Ca^{2+} . En efecto, se ha demostrado que el NO es sintetizado en muchas regiones del cerebro mediante una reacción catalizada por la enzima NO sintasa, en la que a partir de arginina se forman dos productos, el NO y la citrulina. Debido a que esta enzima requiere de Ca^{2+} y calmodulina (una proteína reguladora cuya molécula es capaz de unir cuatro átomos de este catión y así activarse) para su actividad catalítica, la relación entre el NO y el sistema glutamatérgico se establece por medio de los receptores NMDA, ya que, como hemos visto, éstos constituyen un canal de Ca^{2+} . De esta manera, como se muestra en la figura VI.5, el glutamato liberado desde la terminal presináptica,

al actuar sobre los receptores NMDA, permite la entrada de Ca^{2+} , el cual se une a la calmodulina. Ésta, a su vez, activa la NO sintasa con el consiguiente incremento en la síntesis de NO. Como el NO es un gas, rápida y fácilmente se difunde a través de la membrana de la neurona postsináptica. Por esto se puede considerar un mensajero muy especial ya que, a diferencia de cualquier neurotransmisor, una vez sintetizado no se almacena, y además su liberación no es regulada (3, 9).

Para que el NO pueda considerarse un mensajero debe tener un receptor. Nuevamente en aspecto dicho compuesto rompe todas las reglas conocidas, ya que no se une a una molécula proteínica de la membrana, como vimos en el caso de los aminoácidos neurotransmisores, sino a una enzima intracelular. Más específicamente, el NO se une al átomo de hierro del grupo químico conocido como *heme*, que forma parte de esa enzima y que es el mismo que se encuentra en la hemoglobina. La enzima es la guanilil ciclasa, que cataliza la reacción de formación de guanosín monofosfato cíclico (cGMP), un segundo mensajero de la familia del CAMP, a partir de GTP o guanosin trifosfato (9, 21) (fig. VI.5).

¿Cuál es la función del NO en el SNC? No hay todavía una respuesta clara a esta pregunta. Sin embargo, al parecer participa en al menos dos aspectos relacionados con la transmisión glutamatérgica: en la muerte neuronal por exceso de activación de los receptores NMDA y, más fisiológicamente, en el fenómeno conocido como potenciación a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés), en el cual también participan receptores al glutamato. La evidencia experimental que sustenta esta participación del NO es esencialmente la misma: los compuestos inhibidores de la NO sintasa, como la nitroarginina, impiden tanto la muerte celular producida por agonistas del receptor NMDA (8) como la ocurrencia de LTP (2, 24). Este último aspecto es de gran interés, ya que el fenómeno de LTP es considerado como una manifestación de aprendizaje o memoria a nivel celular. En efecto, la LTP se caracteriza porque cuando se ha estimulado repetidamente una neurona, en particular neuronas del hipocampo, la respuesta postsináptica es mayor y de más larga duración que antes de la estimulación repetida, lo cual indica que el funcionamiento de la sinapsis se ha facilitado (ha “aprendido”) con su uso. Lo que no ha podido ser aclarado es la forma en que el NO participa en la LTP. Una posibilidad es que funcione como mensajero retrógrado, es decir, que cuando la neurona postsináptica se excite mediante receptores NMDA y por consiguiente se forme NO, éste se difunda hacia afuera de la neurona y actúe por retroalimentación positiva sobre la terminal presináptica, por ejemplo, facilitando la liberación

del neurotransmisor mediante la formación de cGMP. Aparte de que, dada la cortísima vida media del NO, este proceso debe ocurrir antes de 10 segundos (lo cual no parece imposible), un problema sin resolver es que el hipocampo, estructura donde ocurre la LTP, es una de las regiones cerebrales con menor concentración de NO sintasa (9).

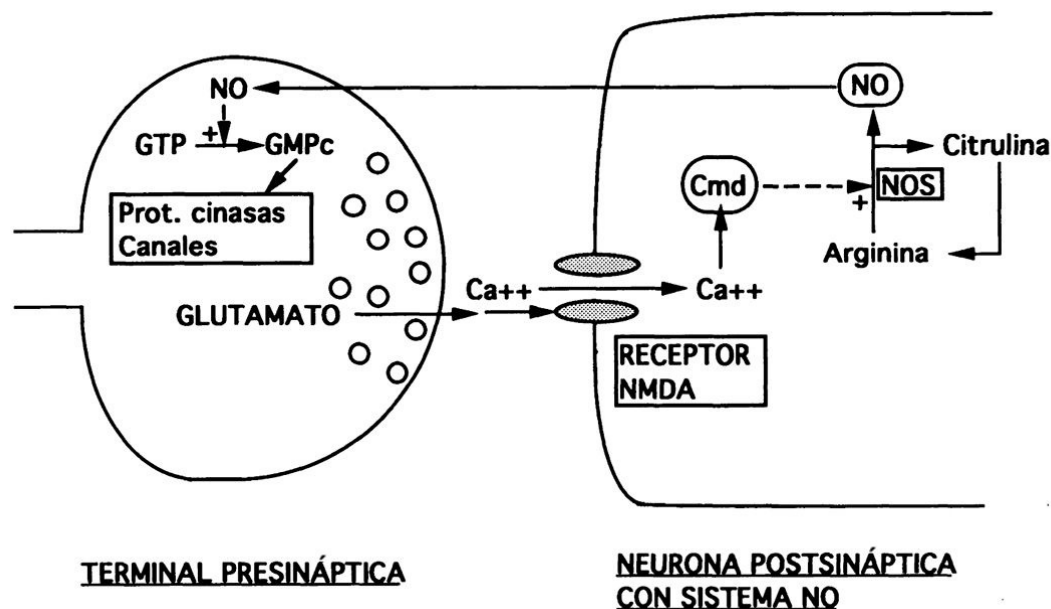


FIGURA VI.5. Esquema del funcionamiento del óxido nítrico (NO) como mensajero transináptico. El glutamato liberado en ciertas terminales glutamatérgicas actúa sobre el receptor tipo NMDA, y el Ca^{2+} que penetra por el canal se une a la proteína llamada calmodulina (Cmd). El complejo Ca-calmodulina activa la enzima NO sintasa (NOS), la cual cataliza la formación de NO, a partir de la arginina, generando también citrulina, aminoácido sustrato de las enzimas del ciclo de la urea que finalmente lo transforman de nuevo en arginina. El NO se difunde rápidamente, alcanza la terminal presináptica y activa la guanilil ciclase, enzima que convierte el GTP en GMP cíclico. Éste, a su vez, activa proteínocinasas, con la consiguiente fosforilación de proteínas, o modifica la apertura de canales.

COMENTARIO FINAL

Los tópicos revisados en el presente trabajo tan sólo representan una parte del progreso de la neurobiología en relación con la comunicación interneuronal. Sin duda, la investigación de los próximos años ampliará notablemente este conocimiento y probablemente aportará otras sorpresas. Por ejemplo, ya se vislumbra la posibilidad de que el NO represente sólo el primero de una serie de nuevos mensajeros que se apartan completamente de los cánones clásicos para ser considerados como tales. Entre ellos se puede señalar desde ahora al monóxido de carbono, otro gas tóxico del que ya hay datos experimentales sugerentes de una función biológica equivalente a la del NO.

De igual importancia y magnitud será también el desarrollo de las

investigaciones sobre los mecanismos de muerte neuronal y su posible prevención mediante drogas que antagonicen o neutralicen la sobreactivación de los distintos tipos de receptores al glutamato, o que impidan o corrijan las alteraciones en la regulación del Ca^{2+} intracelular. Esto incluye el estudio de la posible participación de estos mecanismos en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas y en la relativamente lenta destrucción celular subsecuente a la isquemia por embolias cerebrales, en zonas vecinas a las directamente afectadas por la anoxia. Para este fin, es fundamental desarrollar nuevos modelos experimentales, especialmente cuando éstos no existen, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica o la esclerosis múltiple.

AGRADECIMIENTOS

Los experimentos del laboratorio realizados por el autor que se mencionan en este trabajo fueron financiados, en parte, por la DGAPA (Proy. 200493) y el PUIS, de la Universidad Nacional Autónoma de México.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnard, E. A., Darlison, M. G. y Seeburg, P. (1987). "Molecular biology of the GABA_A receptor: the receptor/channel superfamily". *Trends Neurosci.* 10: 502-509.
2. Bohme, G. A., Bon, C., Stutzmann, J. M., Doble, A. y Blanchard, J. C. (1991). "Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation". *Eur. J. Pharmacol.* 199: 379-381.
3. Bredt, D. S. y Snyder, S. H. (1992). "Nitric oxide, a novel neuronal messenger". *Neuron* 8: 3-11.
4. Burt, D. R. y Kamatchi, G. L. (1991). " GABA_A receptor subtypes: from pharmacology to molecular biology". *FASEB J.* 5: 2916-2923.
5. Choi, D. W. (1988). "Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage". *Trends Neurosci.* 11: 465-469.
6. Choi, D. W. (1992). "Excitotoxic cell death". *J. Neurobiol.* 23: 1261-1276.
7. Choi, D. W. y Rothman, S. M. (1990). "The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death". *Ann. Rev. Neurosci.* 13: 171-182.
8. Dawson, V. L., Dawson, T. M., London, E. D., Bredt, D. S. y Snyder, S. H. (1991). "Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical culture". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6368-6371.
9. Dawson, T. M., Dawson, V. L. y Snyder, S. H. (1992). "A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical nitric oxide". *Ann. Neurol.* 32: 297-311.

10. Forno, L. S. (1992). "Neuropathological features of Parkinson's, Huntington's, and Alzheimer's diseases". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 648: 6-16.
11. Fragoso-Veloz, J. y Tapia, R. (1992). "NMDA receptor antagonists protect against seizures and wet-dog shakes induced by 4-aminopyridine". *Eur. J. Pharmacol.* 221: 275-280.
12. Gibbons, S. J., Brorson, J. R., Bleakman, D., Card, P. S. y Miller, R. J. (1993). "Calcium influx and neuronal degeneration". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 679: 22-33.
13. Ignarro, L. J. (1990). "Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide". *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 30: 535-560.
14. Landfield, P. W., Thibault, O., Mazzanti, M. L., Porter, N. M. y Kerr, D. S. (1992). "Mechanisms of neuronal death in brain aging and Alzheimer's disease: role of endocrine mediated calcium dyshomeostasis". *J. Neurobiol.* 23: 1247-1260.
15. Lüddens, H. y Wisden, W. (1991). "Function and pharmacology of multiple GABA_A receptors". *Trends Pharmacol. Sci.* 12: 49-51.
16. MacDonald, R. L. y Olsen, R. W. (1994). "GABA_A receptor channels". *Ann. Rev. Neurosci.* 17: 569-602.
17. Massieu, L. y Tapia, R. (1994). "2, 3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo (f) quinoxaline (NBQX) protects against both AMPA and kainate-induced lesions in rat striatum *in vivo*". *Neuroscience* 59: 931-938.
18. Massieu, L., Morales-Villagrán, A. y Tapia, R. (1995). "Accumulation of extracellular glutamate by inhibition of its uptake is not sufficient for inducing neuronal damage: an *in vivo* microdialysis study". *J. Neurochem.* 64: 2262-2272.
19. Massieu, L., Thedinga, K. H., McVey, M. y Fagg, G. E. (1993). "A comparative analysis of the neuroprotective properties of competitive and uncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists *in vivo*: implications for the process of excitotoxic degeneration and its therapy". *Neuroscience* 55: 883-892.
20. Mattson, M. P., Rydel, R. E., Lieberburg, I. y Smith-Swintosky, V. L. (1993). "Altered calcium signaling and neuronal injury: stroke and Alzheimer's disease as examples". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 679: 1-21.
21. Moncada, S., Palmer, R. M. J. y Higgs, E. A. (1991). "Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology". *Pharmacol. Rev.* 43: 109-141.
22. Morales-Villagrán, A. y Tapia, R. (1996). "Preferential stimulation of glutamate release by 4-aminopyridine in rat striatum *in vivo*". *Neurochem Int.* 28: 35-40.

23. Nicotera, P. y Orrenius, S. (1992). "Ca²⁺ and cell death". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 648: 17-27.
24. O'Dell, T. J., Hawkins, R. D., Kandel, E. R. y Arancio, O. (1991). "Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 11285-11289.
25. Pasantes, H., Sánchez, J. y Tapia, R. (1991). *Neurobiología celular*. Fondo de Cultura Económica y SEP. México, D. F., 361 pp.
26. Rajfer, J., Aronson, W. J., Bush, P. A., Dorey, F. J. e Ignarro, L. J. (1992). "Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission". *New Engl. J. Med.* 326: 90-94.
27. Schofield, P. R., Darlison, M. G., Fujita, N., Burt, D. R., Stephenson, F. A., Rodríguez, H., Rhee, L. M., Ramachandran, J., Reale, V., Glencorse, T. A., Seeburg, P. H. y Barnard, E. A. (1987). "Sequence and functional expression of the GABA_A receptor shows a ligand-gated receptor super-family". *Nature* 328: 221-227.
28. Sieghart, W. (1992). "GABA_A receptors: ligand-gated Cl⁻ ion channels modulated by multiple drug-binding sites". *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 446-450.
29. Simon, R. P. (comp.) (1992). "Excitatory Amino Acids". *Fidia Res. Found. Symp. Ser.*, vol. 9. Thieme. Nueva York.
30. Tapia, R. y Massieu, L. (1993). "Neuroquímica de los procesos epilépticos: sinapsis inhibitoras y excitadoras". En: A. Feria-Velasco, D. Martínez de Muñoz y F. Rubio Donadieu (comps.). *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. Cognos Editores. México, D. F. [En prensa.]
31. Tapia, R. (1996). "Mecanismos de acción de mediadores químicos: efectos membranales y metabólicos". En: M. A. Juárez-Oropeza, S. Morales-López y F. Martínez-Montes (comps.). *Mensaje bioquímico*. Vol. XX. Facultad de Medicina. UNAM, pp. 119-135.

VII. PROCESOS EXCITATORIOS E INHIBITORIOS EN LA MÉDULA ESPINAL DE LOS VERTEBRADOS

PABLO RUDOMÍN

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA MÉDULA ESPINAL

UNA DE las contribuciones más importantes al entendimiento de la fisiología de la médula espinal fue la demostración de la separación anatómica y funcional de las vías sensoriales y motoras. Aunque la evidencia al respecto se acumuló desde finales del siglo XVII, no fue sino a principios del siglo XIX, con Charles Bell (1774-1842) y François Magendie (1783-1855), y posteriormente con Johannes Peter Müller (1801-1858), cuando quedó claro que las raíces dorsales (posteriores en el hombre) contenían casi exclusivamente axones que conducían información sensorial, a diferencia de las raíces ventrales que contenían los axones motores. Una vez que este arreglo anatómico fue plenamente confirmado y aceptado, ello dio lugar a numerosos estudios encaminados a analizar la inervación sensorial de los músculos y de la piel y al análisis de las respuestas motoras producidas por la estimulación de las fibras sensoriales.

En 1837 Marshall Hall (1790-1857) demostró que las respuestas motoras producidas por la estimulación sensorial se incrementan después de la eliminación del cerebro. Introdujo el término *arco reflejo* para describir estas respuestas, perpetuando así el concepto introducido por Descartes (1596-1650). Reconoció además que la actividad refleja de la médula espinal podía ser afectada por la “voluntad”. Finalmente, concluyó que “la voluntad es más teleológica y menos específica en su acción y no está dirigida a activar un músculo o un conjunto de músculos en especial, sino a lograr una meta, que es objetivo y propósito de la contracción muscular”. Es interesante señalar que estas ideas se anticiparon 150 años a los conceptos actuales sobre control motor voluntario.

Si bien a fines del siglo XIX existían numerosos estudios anatómicos de la médula espinal, entre los que destacan los de Louis-Antoine Ranvier, Michael von Lenhossék y Camillo Golgi, la información respecto a las relaciones entre sus elementos constituyentes era bastante ambigua. Se sabía que al entrar las fibras aferentes a la médula espinal éstas se ramifican profusamente. Según Golgi (1844-1926), las ramificaciones intraespinales se fusionaban y anastomosaban con las colaterales intraespinales de las fibras motoras formando un sincisio, lo que dio origen a lo que posteriormente se constituyó en la teoría reticular. Esta teoría fue rebatida por Ramón y Cajal (1858-1934),

quien en 1888 concluyó que “las células neuronales son unidades independientes cuyos axones y dendritas nunca forman anastomosis con los axones y dendritas de otras neuronas sino, por el contrario, los axones de fibras sensoriales se aproximan al soma y dendritas de las neuronas y establecen conexiones con ellas por *contigüidad o contacto*”. Estas observaciones fueron la base de la teoría neuronal, elaborada posteriormente por el propio Cajal en donde postuló la individualidad anatómica y funcional de las neuronas. Esta teoría proporcionó la base conceptual para estudiar la organización funcional del sistema nervioso en general y de la médula espinal en particular. Además permitió entender cómo se comunican las neuronas entre sí y también los procesos de excitación e inhibición. La figura VII.1 muestra un diagrama hecho por Ramón y Cajal en el que se ilustran algunos de los elementos neuronales implicados en las respuestas motoras producidas por estímulos sensoriales.

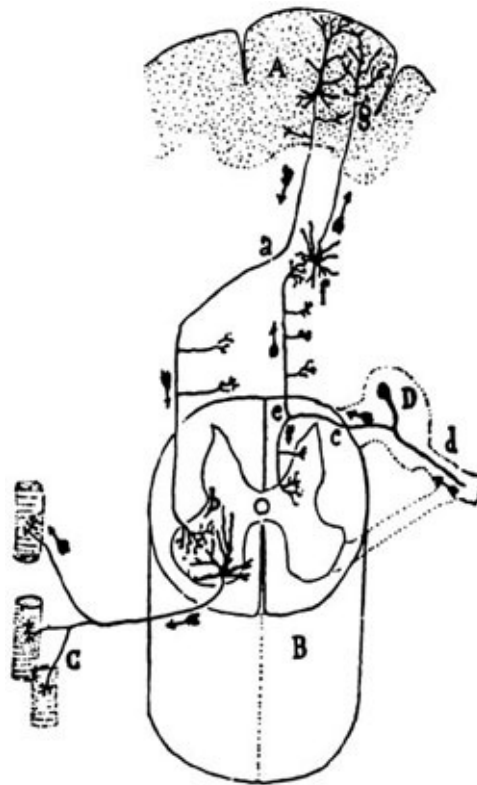


FIGURA VII.1. *Transmisión de impulsos en la médula espinal y la corteza sensoriomotora. Diagrama original de Santiago Ramón y Cajal publicado hace aproximadamente 100 años. Resulta asombrosa la visión que Cajal tuvo acerca de la organización funcional de la médula espinal y de las vías sensoriales. El esquema presentado es bastante exacto, excepto por lo que respecta a las proyecciones “bulbo-corticales”, que no son directas como Ramón y Cajal suponía. Hacen relevo sináptico en el tálamo. Reproducimos a continuación el pie de figura original de Ramón y Cajal: “Esquema de la marcha de las incitaciones motrices voluntarias y de las sensitivas conscientes. A: Región psicomotriz de la corteza cerebral. B: Médula espinal. C: Fibras musculares. D: Ganglio espinal. La corriente motriz*

desciende por *a* (cilindro-eje de una célula piramidal de la corteza), empalma en *b* con una célula del asta anterior de la médula y termina en *c* en varias fibras musculares. La corriente sensitiva viene de la periferia por *d*, camina por la fibra radicular *c* hacia la médula, y mediante la rama de bifurcación *e* sube probablemente hasta el bulbo *f*; aquí una nueva célula conduce verosímilmente el movimiento hasta el cerebro *g*, donde se ven arborizaciones nerviosas terminales que pudieran afectar por contacto las ramas protoplásmicas de las pirámides”. (Tomado de Ramón y Cajal, Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados. Madrid, 1899.)

Aunque la existencia de mecanismos inhibitorios ya había sido considerada para explicar la acción del vago sobre la actividad cardiaca, fue gracias a los trabajos de Charles Scott Sherrington (1857-1952) en médula espinal, realizados entre 1892 y 1905, cuando se demostró, *por primera vez*, la existencia de procesos inhibitorios en médula espinal (fig. VII.2). Sherrington utilizó el término *sinapsis* para referirse a los contactos que terminales axónicas hacen con las neuronas y propuso que la inhibición de los reflejos espinales producidos por la estimulación de los nervios sensoriales se debía a la activación de sinapsis inhibitoras. Consideró además que las terminales axónicas de una misma fibra sensorial podían hacer conexiones excitatorias o inhibitorias directamente con las motoneuronas (fig. VII.3).

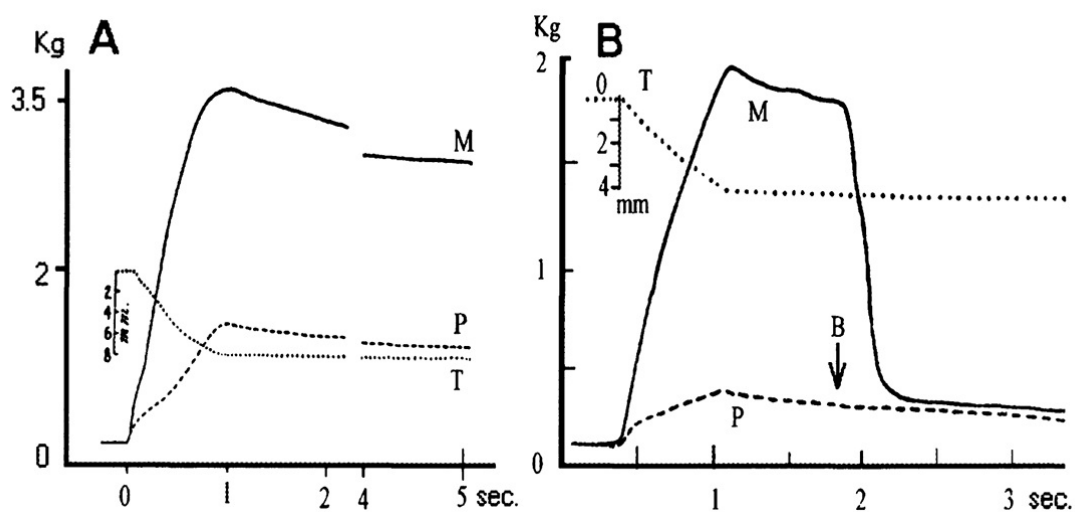


FIGURA VII.2. Reflejo miotático y su inhibición por la estimulación de fibras sensoriales provenientes de un músculo antagonista. Estos registros fueron publicados por Liddell y Sherrington entre 1924 y 1925. Constituyen una de las primeras pruebas experimentales en las que se demuestra la existencia de un proceso de inhibición central. A) Reflejo miotático del músculo *quadriceps* evocado en el gato descerebrado. Este músculo fue estirado por el movimiento angular de una tabla que tenía uno de sus extremos fijo a una bisagra. La línea punteada indica la trayectoria de caída del extremo libre de la tabla (en mm). La tensión desarrollada por el músculo está indicada en la escala de la izquierda. La curva *M* indica la respuesta muscular producida por un estiramiento de ocho milímetros (antes de lesionar el nervio). La curva *P* indica lo mismo, después de lesionar el nervio. (Liddell y Sherrington,

Proc. Roy. Soc. 1924, 96B, 212-242.) B) *Inhibición del reflejo miotático producida en un músculo extensor al estirar un músculo flexor.* M, respuesta del cuadríceps a un estiramiento de cuatro milímetros, indicado por la línea punteada (T). En la flecha B el bíceps (antagonista) fue estirado en forma semejante, lo que inhibió totalmente la actividad refleja del cuadríceps, de tal forma que la tensión remanente era la del músculo paralizado (P). (Tomado de Liddell y Sherrington, Proc. Roy. Soc. 1925, 97B, 267-283.)

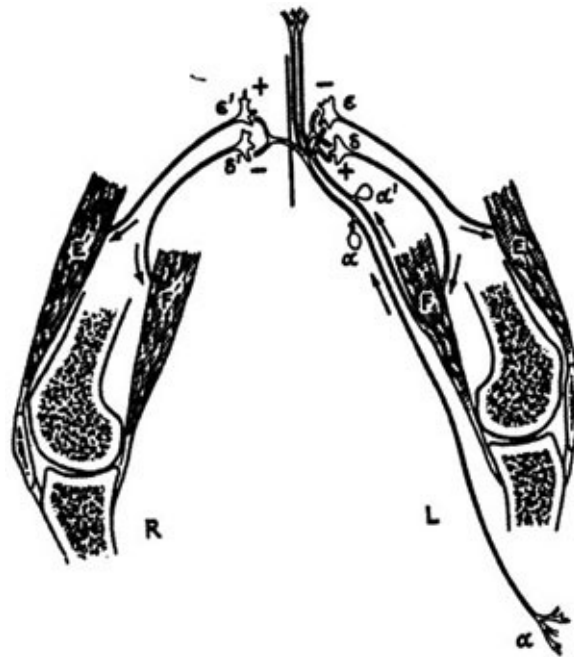


FIGURA VII.3. Circuitos neuronales propuestos por Sherrington para explicar la inhibición del reflejo miotático. Este diagrama ilustra las conexiones centrales de las fibras aferentes provenientes de músculos flexores y extensores. Según Sherrington, las terminales intraespinales de la misma fibra sensorial (cutánea o muscular) tendrían una acción directa excitatoria o inhibitoria dependiendo del tipo de neurona con la que hiciesen contacto sináptico: ϵ y ϵ' son neuronas eferentes (motoneuronas) que inervan los músculos extensores de la rodilla (izquierdo y derecho); δ y δ' son motoneuronas conectadas con los músculos flexores; E y E' son músculos extensores; F y F', músculos flexores. La fibra aferente α proviene de la piel que cubre la rodilla. La fibra α' proviene de aferentes del músculo flexor de la rodilla. Ambas fibras activan a neuronas que inervan a músculos flexores ipsilaterales e inhiben a motoneuronas que inervan a músculos flexores contralaterales. El signo + indica una sinapsis excitatoria, es decir, que produce actividad en las motoneuronas correspondientes, y el signo - una sinapsis inhibitoria. Según Sherrington, la estricnina y la toxina tetánica actuarían convirtiendo las sinapsis inhibitorias en excitatorias. (Tomado de C. Sherrington, *The Integrative action of the nervous system*. Yale University Press. New Haven, 1952. [Primera edición, 1906.])

Otra contribución importante de Sherrington a la fisiología de la médula espinal fue la demostración de la dependencia del tono postural de la información proveniente de aferentes musculares. Al estirarse el músculo por una carga externa, se activa un grupo específico de mecanorreceptores, los

husos musculares, que inervan las motoneuronas del músculo que está siendo estirado. Ello hará que el músculo se acorte, oponiéndose al estiramiento. Este reflejo, llamado miotático, constituye uno de los elementos básicos del control muscular.

Con el desarrollo del osciloscopio y el diseño de estimuladores y amplificadores electrónicos más confiables, las investigaciones neurofisiológicas se encaminaron a analizar las acciones reflejas producidas por la estimulación eléctrica de aferentes cutáneos y musculares, y por la estimulación de las estructuras supraespinales como la formación reticular bulbar o la corteza cerebral. De esa época (1941-1943) destacan los trabajos de David P. C. Lloyd. Este investigador registró las respuestas reflejas producidas en las raíces ventrales al estimular las raíces dorsales. Encontró que las respuestas más tempranas tenían una latencia muy breve, consistente con un retardo *monosináptico* (0.5 a 0.7 milisegundos), tal y como sería de esperarse de los estudios anatómicos de Cajal (fig. VII.4). Lloyd mostró además que las aferentes que hacen contactos monosinápticos con las motoneuronas se originan de los husos musculares provenientes del músculo por ellas inervado, y concluyó que estas aferentes son las que median el reflejo miotático descrito por Sherrington, tal y como se ilustra en la figura VII.5.

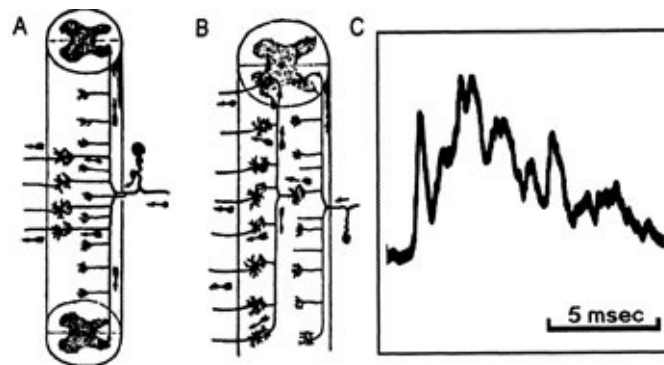


FIGURA VII.4. Reflejos mono y polisinápticos en la médula espinal. A) Diagrama original de Ramón y Cajal en el que se muestran las ramificaciones de una fibra sensorial que hace contactos excitatorios con las motoneuronas espinales. Ahora sabemos que estas fibras sensoriales provienen de los husos musculares. B) La fibra sensorial hace contacto monosináptico con una interneurona, la que a su vez hace contactos con varias motoneuronas espinales. En la actualidad se sabe que las fibras sensoriales cutáneas hacen contactos polisinápticos con las motoneuronas espinales. Los circuitos neuronales ilustrados en A y B muestran el principio de divergencia en el sistema nervioso central. (Tomado de Ramón y Cajal, *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Madrid, 1899.) C) Registro original de Lloyd obtenido al estimular una raíz dorsal (primera sacral) y registrar las respuestas correspondientes en la raíz ventral del mismo segmento. El primer componente es la respuesta monosináptica (reflejo circunscrito de Cajal, diagrama A). Las otras respuestas son

conducidas por vías polisinápticas (diagrama B). La vía más corta implica una interneurona interpuesta. (Tomado de Lloyd, Textbook of Physiology, Ed. J. F. Fulton, Saunders, p. 94, 1955.)

En otra serie de estudios, ahora clásicos, Lloyd mostró que la estimulación concurrente de dos vías monosinápticas facilitaba el reflejo monosináptico. Esta facilitación era máxima cuando las dos vías eran activadas simultáneamente, y decaía exponencialmente con una constante de tiempo de 10 milisegundos, aproximadamente. Para Lloyd esta facilitación correspondía al estado de excitación central postulado años antes por Sherrington. Lloyd mostró además que la estimulación de las fibras aferentes de los husos musculares provenientes de un músculo antagonista inhibe el reflejo monosináptico, y propuso, al igual que Sherrington, que esta inhibición era debida a una acción directa de las fibras aferentes sobre las motoneuronas.

Al principio de la década de los cuarenta muchos científicos, entre ellos Arturo Rosenblueth (1900-1970), consideraban que la transmisión de impulsos en sinapsis periféricas era química. Aun cuando no se disponía de evidencia experimental acerca de la posible naturaleza química o eléctrica de la transmisión sináptica en el sistema nervioso central, ellos suponían que también era de tipo químico. Otros investigadores, sobre todo John Carew Eccles, consideraban que la transmisión de impulsos en la vía monosináptica constituida por aferentes de los husos musculares y las motoneuronas era de naturaleza eléctrica. Uno de los argumentos principales de los defensores de la hipótesis de la transmisión eléctrica fue que retardos sinápticos del orden de 0.5 milisegundos eran demasiado breves para una sinapsis química. De la misma forma en que a principios del siglo XX existía una controversia entre los defensores de la teoría reticular y los defensores de la teoría neuronal, 50 años después la controversia giraba entre la naturaleza eléctrica o química de la transmisión en sinapsis centrales.

REGISTROS INTRACELULARES DE POTENCIALES SINÁPTICOS.

UN CAMBIO DE PARADIGMA

A partir de la publicación de las investigaciones de Alan Lloyd Hodgkin, Andrew Huxley y Bernard Katz en el axón gigante del calamar realizadas entre 1939 y 1952, se planteó la necesidad de contar con estudios equivalentes en las neuronas centrales. Ya desde entonces parecía claro que la técnica utilizada por estos investigadores no era directamente aplicable a las neuronas del sistema nervioso central, que eran mucho más pequeñas que el axón gigante del calamar. En 1949 Ling y Gerard introdujeron en el músculo una micropipeta de vidrio llena de una solución conductora, con una punta de alrededor de una micra, lo que les permitió registrar el potencial de membrana

y el potencial de acción de las fibras musculares. Poco tiempo después, en 1952, Brock, Coombs y Eccles, y en 1955, Frank y Fuortes, obtuvieron los primeros registros intracelulares de motoneuronas espinales. Estos investigadores encontraron que al estimular con pulsos eléctricos las fibras Ia provenientes de husos de músculos inervados por la motoneurona de la cual estaban registrando (fig. VII.6A), se producía una despolarización activa de la motoneurona, que llamaron potencial postsináptico excitatorio (PPE) (figs. VII.6B y C). Esta respuesta aumentaba de amplitud al incrementar la intensidad del estímulo. Cuando sobrepasaba un nivel crítico se generaba un potencial de acción. El PPE aparecía 0.3 a 0.4 milisegundos después de la llegada de los impulsos sensoriales a la médula espinal, alcanzaba su máximo en menos de un milisegundo, y decaía exponencialmente con una constante de tiempo de cuatro milisegundos aproximadamente. La amplitud del PPE aumentaba al hiperpolarizar la membrana y disminuía al despolarizarla, llegando incluso a invertir su polaridad cuando el potencial de membrana estaba cercano a cero. Como consecuencia de todas estas observaciones, Eccles cambió radicalmente de posición y concluyó que era “improbable que las corrientes establecidas por los flujos de corriente asociados al potencial presináptico pudieran causar los flujos iónicos tan grandes que se requieren para generar el PPE”. Postuló que la transmisión no era eléctrica sino química. Por analogía con la unión neuromuscular, Eccles propuso que las terminales de las fibras sensoriales invadidas por el potencial de acción liberarían un transmisor químico, el cual difundiría hasta el elemento postsináptico (la motoneurona en este caso) en donde se produciría un aumento de permeabilidad iónica, generándose así el potencial sináptico excitatorio.

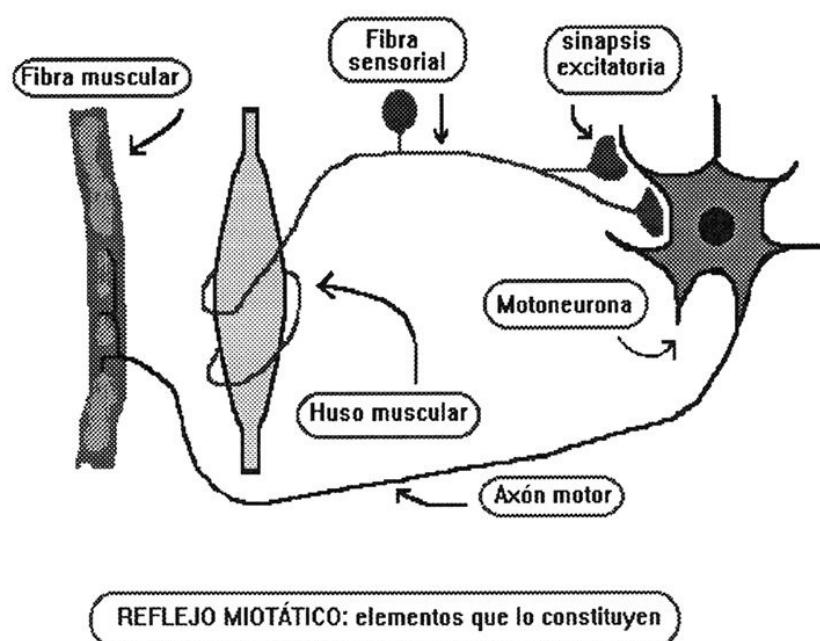


FIGURA VII.5. *Elementos que constituyen el reflejo miotático. Los músculos poseen mecanorreceptores especializados, los husos musculares. Las fibras sensoriales provenientes de estos receptores (fibras Ia) hacen contacto monosináptico con motoneuronas espinales, que a su vez inervan a los músculos que contienen los husos musculares. En condiciones normales, los músculos no están completamente relajados. Tienen un cierto tono debido a la actividad sostenida de las motoneuronas que los inervan. Al estirar el músculo por la aplicación de una carga externa, también se estirarán los husos musculares, lo que aumentará la actividad de las motoneuronas con las que hace contactos sinápticos. Como lo demostraron Liddell y Sherrington (fig. VII.2), el estiramiento produce una contracción muscular que se opone a un estiramiento adicional. Este circuito constituye la base de un sistema de control utilizado por el organismo para mantener la posición corporal. (Tomado de Rudomín, Memorias de El Colegio Nacional, 1993.)*

Eccles y colaboradores también encontraron que la estimulación de fibras aferentes provenientes de músculos antagonistas producía una hiperpolarización de la motoneurona, que inhibía la generación de potenciales de acción (figs. VII.6D y E). La latencia de este potencial inhibitorio era 0.5-0.7 milisegundos mayor que la latencia del potencial excitatorio monosináptico producido en la misma motoneurona. El potencial postsináptico inhibitorio (PPI) alcanzaba su valor máximo en un milisegundo y decaía exponencialmente con una constante de tiempo de 2.2 a 7 milisegundos.

Para explicar la diferencia de latencias entre el potencial postsináptico excitatorio y el inhibitorio, Eccles consideró tres posibilidades. La primera, que hubiera una interneurona intercalada en la vía inhibitoria. La segunda, que el retardo se debiese a la baja velocidad de conducción en las arborizaciones terminales que producen inhibición, y la tercera, que el proceso inhibitorio tardase más tiempo en iniciarse. Curiosamente se inclinó por la segunda y tercera posibilidades, a pesar de todas las dificultades existentes para explicar cómo unas ramas de la misma fibra producirían excitación en las motoneuronas sinergistas y otras ramas inhibirían las motoneuronas antagonistas.

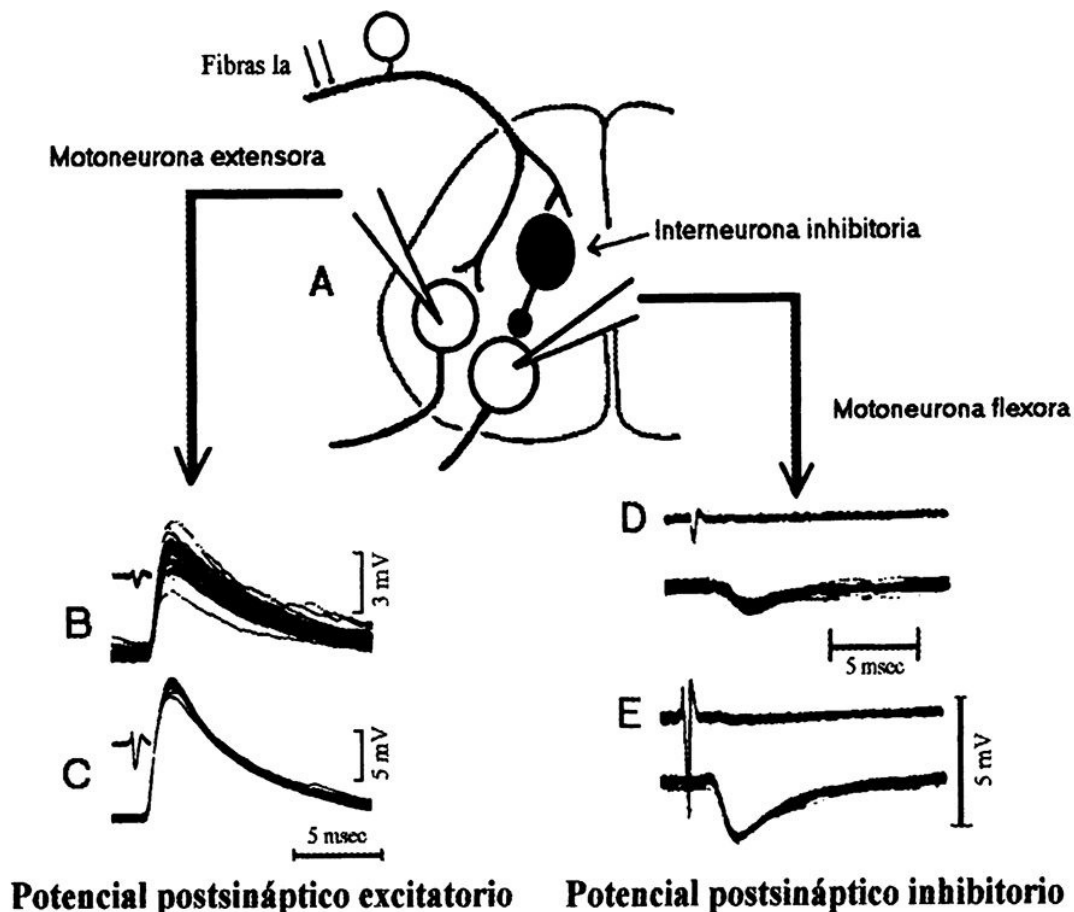


FIGURA VII.6. Potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios registrados intracelularmente de motoneuronas espinales. La estimulación de las aferentes provenientes de los husos musculares (fibras Ia) produce potenciales postsinápticos excitatorios en las motoneuronas homónimas sinergistas (B y C) y potenciales inhibitorios en las motoneuronas antagonistas (D y E). Además de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios, las figuras B-E también ilustran los potenciales de acción de las fibras aferentes registrados al entrar a la médula espinal. Ello permite estimar el retardo central de los procesos responsables de la generación de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios. Eccles y colaboradores encontraron que la latencia de los potenciales postsinápticos inhibidores era notoriamente mayor (entre 0.5 y 0.7 milisegundos) que la latencia de los potenciales excitatorios, por lo que propusieron la existencia de una interneurona interpuesta en la vía inhibitoria. Esta propuesta difería básicamente de la hipótesis de inhibición directa propuesta por Sherrington y secundada por Lloyd (véase fig. VII.3). En la actualidad se sabe que las fibras Ia liberan glutamato, que es el transmisor excitatorio, y que la interneurona inhibidora libera glicina. La acción de la glicina es antagonizada por la estricnina. (Coombs, Eccles y Fatt, J. Physiol. 130: 326-373, 1955.)

Años después Eccles y sus colaboradores postularon que la inhibición producida por la estimulación de aferentes provenientes de músculos antagonistas sí estaba mediada por una interneurona inhibidora interpuesta en la vía (fig. VII.6A), o sea que no se debía a inhibición directa, como había propuesto originalmente Sherrington y sostenido Lloyd. Pero no fue sino

hasta 1975 cuando Elzbieta Jankowska y colaboradores identificaron morfológica y funcionalmente esta interneurona inhibitoria.

El uso de las micropipetas llenas de una solución conductora para registrar la actividad neuronal fue posible gracias al desarrollo de la electrónica, que permitió el diseño del seguidor de cátodo para resolver el problema suscitado al tratar de acoplar electrodos de alta impedancia con amplificadores de baja impedancia de entrada. La posibilidad de registrar los potenciales sinápticos y potenciales de acción de neuronas individuales en el sistema nervioso central generó nuevas preguntas, muchas de las cuales pudieron ser contestadas experimentalmente. Permitted además identificar tipos específicos de neuronas y definir, con bastante precisión, sus respuestas a la estimulación de receptores sensoriales y a la estimulación supraespinal. A su vez, ello permitió caracterizar las vías reflejas de las que estas interneuronas forman parte. También permitió analizar los mecanismos iónicos que intervienen en la transmisión sináptica entre distintos tipos de neuronas así como identificar a los transmisores implicados, y correlacionar la actividad de neuronas individuales con la ejecución de movimientos o con procesos de aprendizaje o de discriminación sensorial. En fin, abrió una ventana a un mundo que parecía inaccesible. Como lo discute Kuhn en su libro *La estructura de las revoluciones científicas*, publicado en 1962, un cambio tecnológico puede sentar las bases para la generación de un cambio paradigmático en la forma de abordar los problemas científicos. Tal fue el caso en la neurofisiología cuando se hizo posible registrar la actividad intra y extracelular de neuronas individuales.

INHIBICIÓN PRESINÁPTICA

En 1957 Frank y Fuortes reportaron que la estimulación de nervios musculares provenientes de músculos flexores podía disminuir la amplitud de los potenciales postsinápticos excitatorios monosinápticos producidos por las aferentes de los husos musculares en motoneuronas extensoras *sin que hubiese cambios importantes en el potencial de membrana o en la resistencia eléctrica de las motoneuronas* (figs. VII.7 y VII.11B). Este hallazgo los llevó a proponer que la inhibición no ocurría en la motoneurona sino en las terminales de las fibras aferentes y la llamaron *inhibición presináptica*.

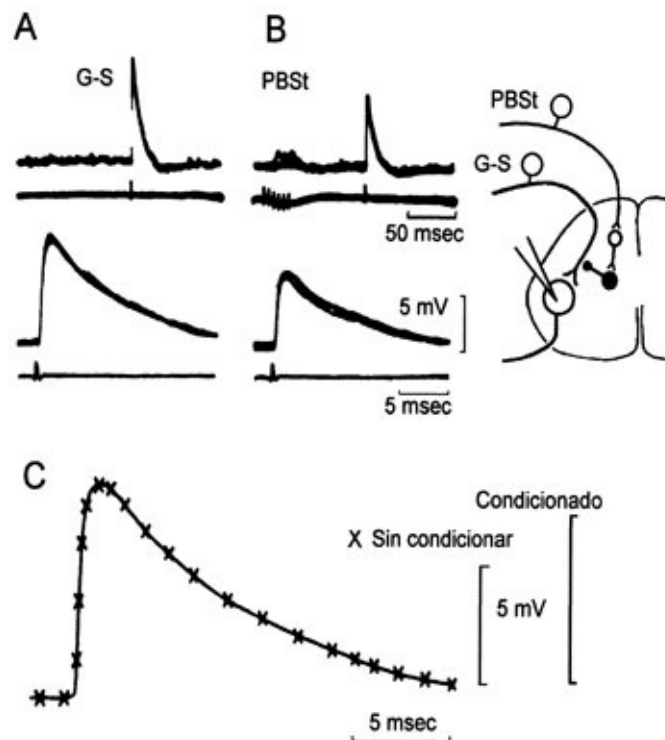


FIGURA VII.7. *Inhibición de potenciales postsinápticos excitatorios sin cambios asociados en las propiedades eléctricas de las motoneuronas. A) Potenciales postsinápticos excitatorios producidos en motoneuronas del gastrocnemio-sóleo (G-S). Trazos superiores, potencial intracelular. Trazos inferiores, salva aferente registrada en el dorso de la médula. Registros a baja y alta velocidad de barrido. B) Inhibición del potencial postsináptico excitatorio por la estimulación condicionante del nervio del bíceps posterior y semitendinoso (PBSt). La estimulación condicionante del PBSt deprime el potencial postsináptico excitatorio producido por la estimulación del G-S. Nótese que al tiempo de aplicación del estímulo de prueba ya han desaparecido los cambios de potencial producidos por el estímulo condicionante. C) El trazo continuo representa el potencial inhibido. Las cruces representan el potencial sin inhibir, escalado para que su máximo coincida con el máximo del potencial inhibido. Nótese que durante la inhibición no se altera el curso temporal de los potenciales postsinápticos excitatorios. (Tomado de Eide, Jurna y Lundberg, Structure and function of inhibitory neuronal mechanisms. Pergamon Press, pp. 215-219, 1968.)*

Ésta fue una contribución conceptual muy importante que cambió nuestra forma de pensar acerca de cómo el sistema nervioso procesa la información que recibe de receptores cutáneos y musculares. La opinión prevaleciente en esa época era que las fibras aferentes conducían potenciales de acción, que al invadir las arborizaciones terminales promovían la liberación de transmisor. No se había considerado la posible existencia de un mecanismo central que *modulase la liberación de transmisor*.

Es interesante señalar que los modelos existentes en esa época consideraban que las sinapsis excitatorias e inhibitorias estaban distribuidas en el cuerpo celular y en las dendritas proximales de las motoneuronas. Ello

explicaba satisfactoriamente los cambios que ocurrían en los potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios al inyectar iones o al pasar corriente eléctrica en la motoneurona. La posible contribución de las dendritas distales en la generación de respuestas sinápticas en las motoneuronas era simplemente ignorada, por lo que una depresión de potenciales sinápticos sin cambios en las propiedades eléctricas de la motoneurona fue interpretada por Frank y Fuortes como evidencia de que la inhibición no ocurría en las motoneuronas sino en las fibras aferentes.

A fines de la década de los cincuenta, Rall desarrolló un modelo matemático para explicar las propiedades eléctricas pasivas de la motoneurona. Este modelo cambió por completo la concepción de los neurofisiólogos acerca de la función de las dendritas en las neuronas centrales. Para ello usó la teoría del cable, lo que le permitió caracterizar las relaciones entrada-salida de los árboles dendríticos pasivos. O sea, pudo calcular el cambio de potencial en cualquier punto del árbol dendrítico en respuesta a una corriente inyectada en cualquier otro punto. Como resultado de este análisis, quedó claro que acciones sinápticas producidas en las dendritas distales pueden contribuir significativamente a los cambios de potencial registrados en el soma.

Basándose en los estudios de Rall, en 1959 Karl Frank propuso, como explicación alternativa a la inhibición presináptica, que la inhibición podría ocurrir en las dendritas distales de las motoneuronas, relativamente cerca de los contactos sinápticos hechos por las fibras provenientes de los husos musculares. Durante la inhibición dendrítica remota disminuiría la amplitud de los PPES monosinápticos sin que ocurriesen cambios de conductancia en el soma de la motoneurona (fig. VII.8).

Inicialmente la inhibición presináptica y la inhibición dendrítica remota fueron consideradas como dos mecanismos inhibitorios mutuamente excluyentes. Actualmente se sabe que ambas pueden coexistir, tal y como se ilustra en el diagrama de la figura VII.11A. De hecho, nuestras investigaciones muestran que la misma interneurona puede producir inhibición pre y postsináptica.

DESPOLARIZACIÓN DE AFERENTES PRIMARIOS E INHIBICIÓN PRESINÁPTICA

Ya en 1937 Barron y Matthews habían mostrado que la estimulación de una raíz dorsal podía despolarizar las terminales intraespinales de otras fibras aferentes, produciendo en ellas un potencial negativo, el potencial de raíz dorsal (PRD). La evidencia existente en esa época sugería además que durante

el PRD se deprimían los reflejos espinales, pero no se tenía una idea clara del mecanismo y las vías involucradas en esa depresión. Entre 1961 y 1962 Eccles publicó, junto con Schmidt y Willis, una serie de trabajos en los que postuló que la inhibición presináptica se debía a una *despolarización de las arborizaciones intraespinales de las fibras aferentes*. Posteriormente ha sido posible demostrar que las terminales intraespinales de aferentes provenientes de los husos musculares son despolarizadas por la estimulación de aferentes musculares del grupo I pero no por la estimulación de aferentes cutáneos, que inhibe la despolarización de aferentes primarios (DAP; fig. VII.9).

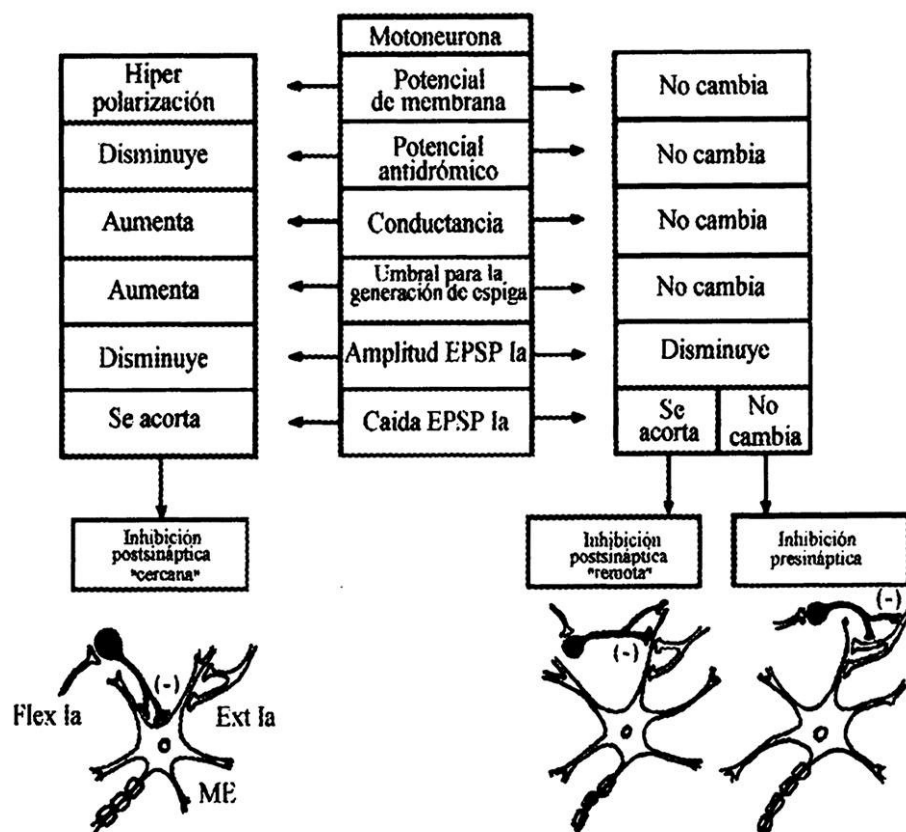


FIGURA VII.8. Diferencias básicas entre la inhibición postsináptica remota, la inhibición postsináptica "cercana" y la inhibición presináptica. El cuadro muestra algunas de las características fundamentales de mecanismos espinales inhibitorios. Nótese que la diferencia fundamental entre la inhibición postsináptica remota y la presináptica estriba en la ausencia (o presencia) de cambios en las propiedades de membrana del elemento postsináptico. Una inhibición presináptica selectiva (por ejemplo, inhibición restringida a las fibras aferentes Ia que hacen contacto monosináptico con las dendritas distales) también podría acortar la fase de caída del potencial postsináptico excitatorio.

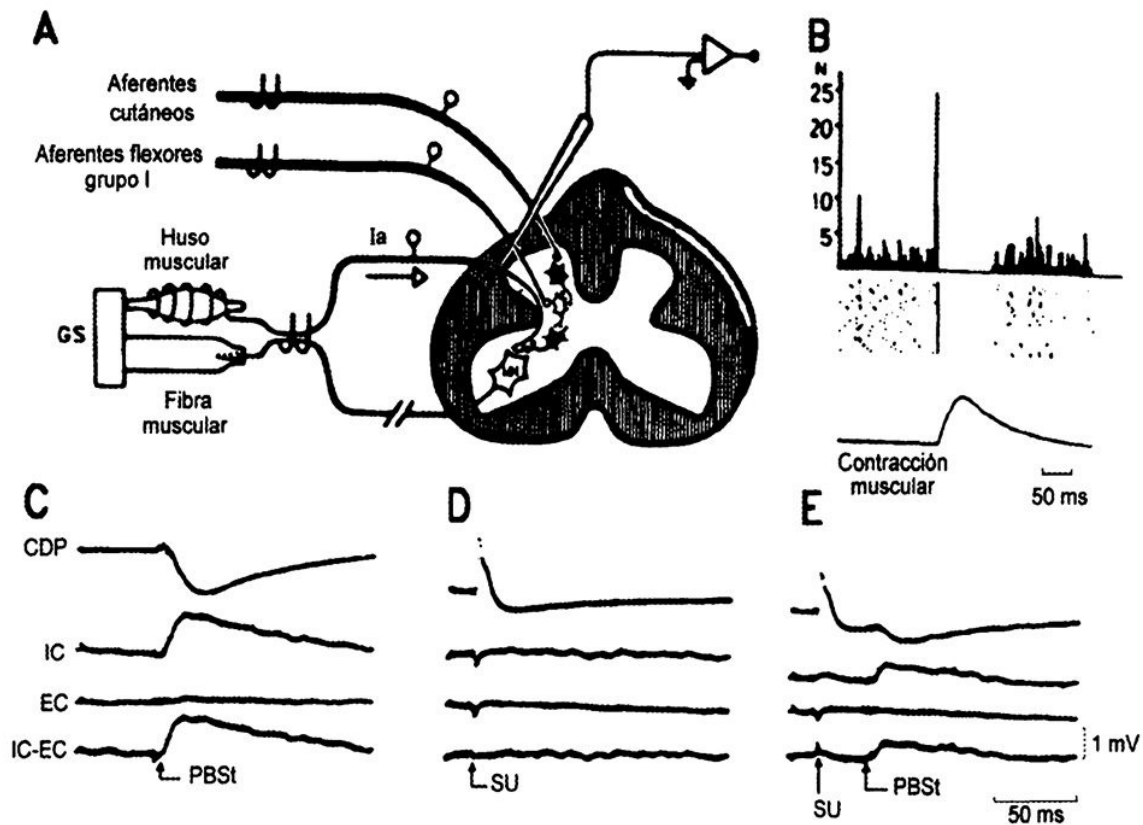


FIGURA VII.9. Despolarización de aferentes primarios: uno de los mecanismos involucrados en la inhibición presináptica. A) Método seguido para registrar los cambios de potencial de membrana producidos en una sola fibra aferente del gastrocnemio medial identificada funcionalmente. B) Cambios en la frecuencia de descarga de la fibra aferente durante la contracción muscular. El músculo gastrocnemio fue estirado para producir una descarga de fondo de la fibra aferente, que es silenciada durante la contracción muscular producida al estimular el nervio motor. Barridos sucesivos. Cada punto representa un potencial de acción. El histograma muestra la distribución de los potenciales de acción en varios intentos. C) La estimulación de aferentes del grupo I del PBSt (trenes de tres pulsos a 300 Hz, con intensidad dos veces el umbral de las fibras más excitables) despolariza la fibra aferente: CDP, registro de las salvas aferentes en el dorso de la médula; IC, registro intracelular; EC, registro extracelular; IC-EC, potencial de membrana. D) Efectos producidos por la estimulación de un nervio cutáneo (sural, un pulso intensidad dos veces umbral). Nótese que la estimulación de los aferentes cutáneos, a diferencia de los nervios musculares, no produce DAP. E) La estimulación de aferentes cutáneos inhibe la DAP producida por la estimulación de aferentes musculares. (Tomado de Rudomín, Trends in Neuroscience, 13: 499, 1991.)

A primera vista es difícil entender cómo la despolarización de aferentes primarios (DAP) puede producir inhibición presináptica. Eccles y colaboradores propusieron que durante la DAP el potencial de acción disminuye de amplitud, lo que a su vez reduce la cantidad de transmisor químico liberado en las terminales de las fibras aferentes. En 1963 estos

investigadores encontraron que la inyección sistémica de picrotoxina, un antagonista del ácido gama-amino-butírico (GABA), así como la aplicación tópica de GABA en la médula espinal, disminuía los potenciales de raíces dorsales y la inhibición de los reflejos monosinápticos. De estas observaciones concluyeron que la DAP era producida por interneuronas que hacían sinapsis axoaxónicas sobre las terminales de las fibras aferentes y que estas sinapsis eran GABAérgicas (fig. VII.10). Visto en retrospectiva, es realmente sorprendente que Eccles y colaboradores hayan hecho esta propuesta, sobre todo porque en ese tiempo había realmente muy poca evidencia experimental al respecto. Sin embargo, estuvieron en lo correcto. Ahora se dispone de evidencia morfológica que demuestra claramente la existencia de sinapsis axoaxónicas de interneuronas GABAérgicas con las terminales intraespinales de las fibras provenientes de los husos musculares. Además se sabe que estas terminales aferentes tienen dos tipos de receptores GABAérgicos, los GABA_A y los GABA_B, que al ser activados producen inhibición presináptica, si bien por mecanismos diferentes (véase cap. VI).

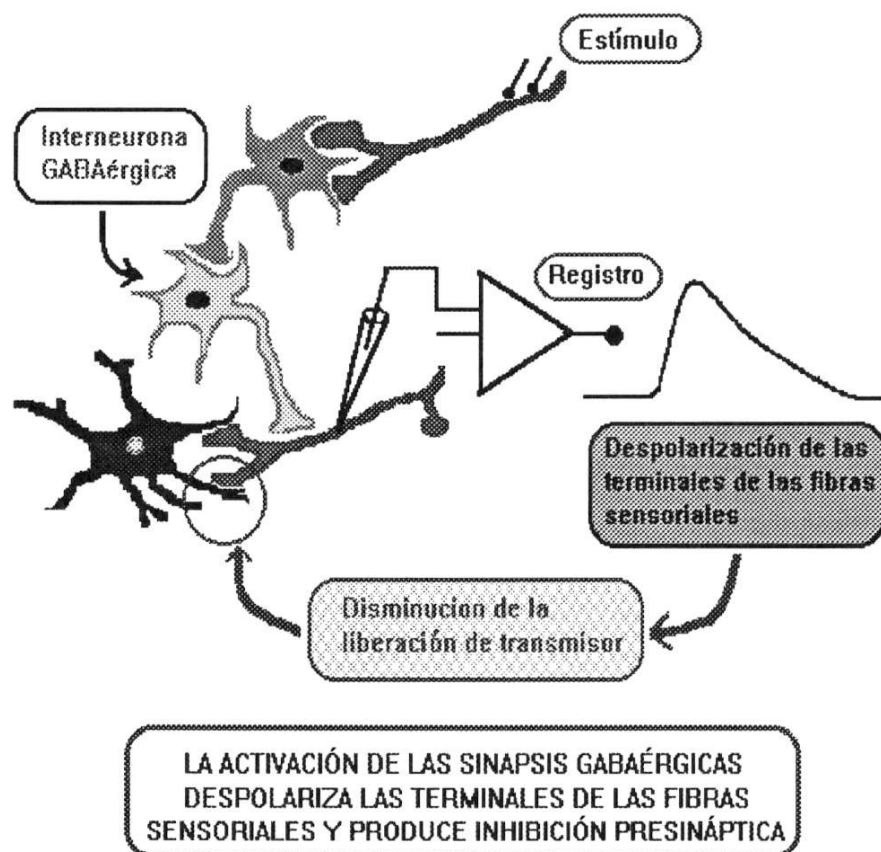


FIGURA VII.10. La despolarización de aferentes primarios está mediada por interneuronas GABAérgicas. Las vías que producen inhibición presináptica de origen segmental tienen cuando menos dos interneuronas intercaladas. La interneurona de último orden en esta vía libera ácido gama-amino-

butírico, el cual despolariza las terminales intraespinales de las fibras sensoriales. Esta despolarización puede registrarse introduciendo un microelectrodo dentro de la fibra sensorial. Como consecuencia de la despolarización de la fibra sensorial disminuye su eficacia sináptica. (Tomado de Rudomín, Memorias de El Colegio Nacional, 1993.)

La existencia de inhibición presináptica en el sistema nervioso central de los vertebrados fue cuestionada por varios investigadores. En una serie de trabajos publicados entre 1964 y 1967 Granit propuso que la inhibición atribuible a inhibición presináptica era más bien postsináptica y probablemente GABAérgica (actualmente se sabe que ambos tipos de inhibición pueden coexistir). En esa época Dutton y yo encontramos que la estimulación de vías que producían inhibición postsináptica de latencia breve (por la estimulación de aferentes Ia de músculos antagonistas) tenía efectos diferentes sobre las fluctuaciones de los reflejos monosinápticos que la estimulación de vías que producían DAP. Si bien en ambos casos se inhibía la amplitud promedio de los reflejos monosinápticos, durante la inhibición presináptica se reducían las fluctuaciones. Es decir, para una señal dada, la *relación señal-ruido* de la información transmitida por la vía monosináptica era mayor durante inhibición presináptica que durante inhibición postsináptica.

A este estudio siguieron otras investigaciones en las que Dutton y yo encontramos que la excitabilidad de las terminales intraespinales de las fibras Ia también fluctuaba en forma importante, y que esas fluctuaciones *eran reducidas* por los estímulos que disminuían las fluctuaciones de los reflejos monosinápticos. Interpretamos estos resultados como evidencia de la existencia de vías neuronales que modificaban en forma sincrónica el potencial de membrana de una fracción importante de fibras aferentes y, como consecuencia, su eficacia sináptica.

Entre 1972 y 1974, Madrid y yo analizamos los efectos de la inhibición presináptica sobre la información transmitida por motoneuronas individuales pertenecientes a una misma población (la que inerva el músculo gastrocnemio). Encontramos que durante la inhibición presináptica disminuye la redundancia de la información transmitida por el conjunto de motoneuronas y, además, cambia la relación entre las respuestas de las motoneuronas individuales y las de la población a que pertenecen. En otras palabras, encontramos que el grado de “pertenencia” de una neurona a la población es variable y está sujeto a un control central. Nosotros concebimos a este control como altamente específico, de tal forma que podría ser utilizado por el sistema nervioso para “seleccionar” al grupo de motoneuronas que intervendrá en un movimiento en particular.

Fue en esa época cuando se empezaron a utilizar micropipetas llenas de resinas de intercambio iónico para medir cambios en la concentración extracelular de potasio en la médula espinal. Varios grupos de investigadores, entre ellos Ladislav Vyklicky en Praga, encontraron que la estimulación de las raíces dorsales o de nervios mixtos, con trenes de pulsos con frecuencias e intensidades relativamente altas, producía un aumento notable de la concentración extracelular de potasio (de 3 a 10-15 milimolas), tanto en el asta dorsal como en el núcleo intermedio de la médula espinal. Este hallazgo los llevó a proponer que el aumento en la concentración de potasio era el responsable de la despolarización de los aferentes primarios y de la inhibición presináptica. Esta propuesta cuestionaba la posible *especificidad* del control central de la eficacia sináptica de las fibras aferentes, ya que un aumento en la concentración extracelular de potasio despolarizaría *todos los elementos neuronales en la vecindad*, incluyendo las fibras aferentes. Curiosamente, varios fisiólogos consideraron la hipótesis del potasio como la más viable, lo que les hizo en cierta forma perder interés en la inhibición presináptica. Sin embargo, para nosotros esto significó un reto, ya que estábamos convencidos de que la inhibición presináptica es un mecanismo de control altamente selectivo.

En experimentos realizados inicialmente con Madrid y Núñez en 1974, y posteriormente con Jiménez y Enríquez en 1993, encontramos que los estímulos que producían inhibición presináptica de los potenciales monosinápticos generados por la estimulación de aferentes Ia (de los husos musculares) no tenían efecto alguno sobre los potenciales monosinápticos producidos *en la misma motoneurona* por la estimulación de vías retículo-espinales y vestibulo-espinales, tal y como se ilustra en la figura VII.11B y C. Esta selectividad del control inhibitorio también se manifestó al encontrar, en 1981, primero con Jankowska y después con Engberg y Jiménez, que los estímulos que despolarizaban las terminales aferentes de los husos musculares en el núcleo intermedio no afectaban la excitabilidad intraespinal de aquellas fibras vestibulo-espinales o rubroespinales que *terminan en una vecindad próxima*.

Quizá los experimentos más definitivos en relación con la hipótesis del potasio fueron los que hicimos en 1981 cuando Vyklicky, el más entusiasta defensor de la hipótesis del potasio, vino a México. Encontramos que la estimulación de aferentes del grupo 1 provenientes de músculos flexores despolarizaba las terminales de los aferentes Ia *sin incrementar localmente* la concentración extracelular de potasio. En cambio, la estimulación de aferentes cutáneos aumentaba la concentración extracelular de potasio sin producir

cambios importantes en la excitabilidad de las fibras provenientes de husos musculares (fig. VII.12).

Estos resultados, publicados en 1983, produjeron un cambio significativo en la dirección de nuestro propio trabajo de investigación y en el de otros investigadores, ya que quedaba claro que la DAP podría ser altamente selectiva. Se justificaba, por lo tanto, analizar con más detalle la organización funcional de las vías que producen inhibición presináptica de las aferentes de cutáneos y musculares y de los receptores tendinosos. Para poder establecer el papel que este mecanismo de control desempeña en la ejecución de movimientos, resultaba importante caracterizarlo funcionalmente, y de ser posible identificar las interneuronas que median la inhibición presináptica.

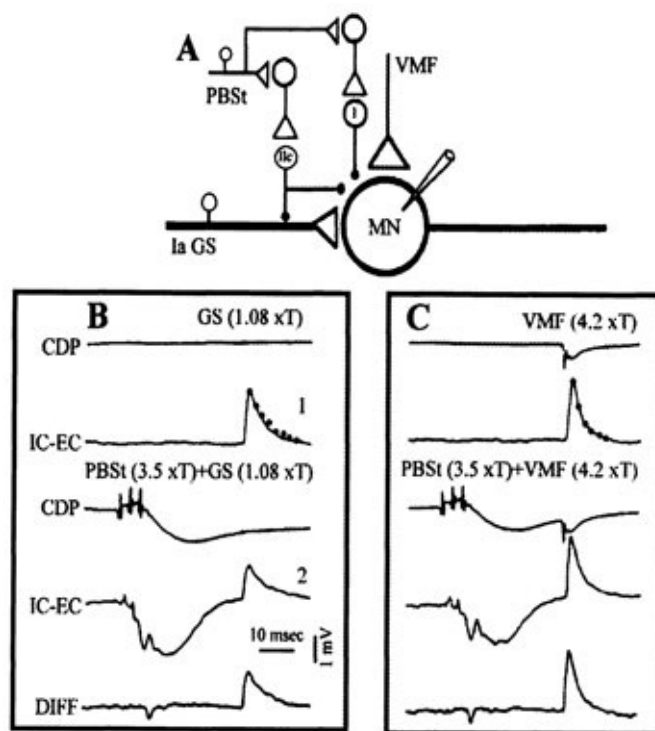


FIGURA VII.11. Selectividad de la inhibición presináptica: los PPEs monosinápticos Ia pueden ser deprimidos por estímulos condicionantes a aferentes del grupo 1 sin que se afecten los PPEs monosinápticos producidos en la misma motoneurona por la estimulación del fascículo ventromedial. A) Paradigma experimental y circuitos neuronales que producen inhibición presináptica (mediados por interneuronas tipo IIC) e inhibición postsináptica no recíproca (mediados por interneuronas tipo I). Nótese que la interneurona GABAérgica IIC hace contactos sinápticos con las aferentes Ia y con las motoneuronas. B) Efectos producidos por la estimulación condicionante del PBSt sobre los EPSPs producidos por la estimulación del nervio gastrocnemio sóleo (GS). CDP, potencial registrado del dorso de la médula; IC-EC, potencial de transmembrana (potencial intracelular menos potencial extracelular); Diff, PPE, Ia condicionado. Este registro fue obtenido restando del trazo 2 los cambios de potencial producidos por la estimulación del PBSt. El potencial resultante sería el potencial Ia ya inhibido por la estimulación del PBSt. Los puntos superpuestos al registro 1 fueron obtenidos al

multiplicar por 1.51 el PPE ilustrado en el trazo 3. C) Efectos de la misma estimulación condicionante del PBSt sobre el EPSP monosináptico producido por la estimulación del fascículo ventromedial (VMF). Mismo formato que en A. Los puntos en el registro 1 corresponden al PPE del trazo 3 multiplicado por un factor de 1. (Modificado de Rudomín, Jiménez y Enríquez, 1991.)

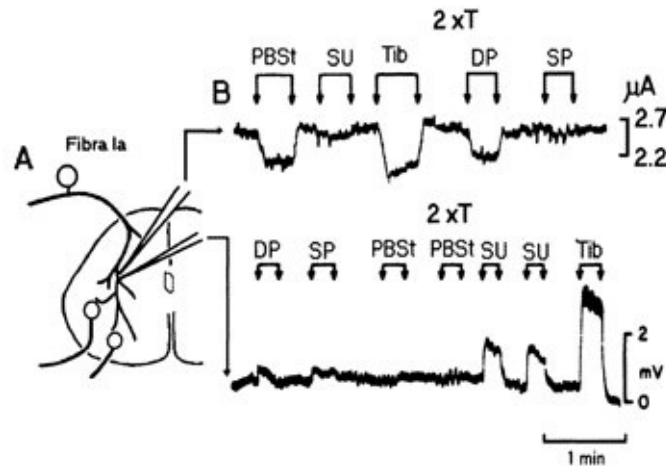


FIGURA VII.12. La despolarización de aferentes musculares ocurre independientemente de la acumulación extracelular de potasio en la médula espinal. Para este experimento se introdujeron dos micropipetas en el núcleo intermedio de la médula espinal. Una de ellas fue utilizada para medir los cambios en el potencial de transmembrana de una sola fibra aferente. Estos cambios fueron inferidos a partir de los cambios en el umbral intraespinal de la fibra (durante la despolarización de aferentes primarios se reduce el umbral intraespinal de las fibras aferentes). Para ello se utilizó una computadora que generaba un pulso de corriente una vez por segundo. La intensidad de este pulso fue ajustada automáticamente para producir respuestas antidrómicas de la fibra aferente con una probabilidad constante (0.5). Los pulsos de corriente fueron integrados y el valor obtenido se mantuvo hasta el siguiente pulso, lo que permitió obtener un estimado continuo del umbral intraespinal de la fibra (trazo superior en B). La otra micropipeta fue llenada con una resina de intercambio iónico, lo que permitió medir los cambios en la concentración de potasio (trazo inferior en B). La figura ilustra los cambios de umbral de una sola fibra aferente y los cambios en la concentración extracelular de potasio producidos por la estimulación de varios nervios sensoriales con trenes de pulsos (50 Hz). La intensidad de estimulación fue dos veces el umbral de las fibras más excitables en cada nervio. En este ejemplo, el umbral intraespinal de la fibra aferente se redujo notoriamente al estimular los nervios musculares (bíceps posterior y semitendinoso, PBSt, y peroneo profundo, DP), y muy poco al estimular los nervios cutáneos (sural, SU, y peroneo superficial, SP). La estimulación del tibial (Tib), que es un nervio mixto que contiene aferentes musculares y cutáneos, también redujo el umbral intraespinal de la fibra aferente. Estos efectos contrastan grandemente con los cambios producidos por estos mismos estímulos en la concentración extracelular de potasio. Los aumentos más notorios se obtuvieron al estimular el Tib y el SU. En cambio, la estimulación del PBSt prácticamente no cambió la concentración extracelular de potasio. Estas observaciones indican claramente que no existe una correlación entre los cambios locales en la concentración de potasio y la magnitud de la despolarización de las terminales intraespinales de las fibras provenientes de los husos musculares y de

los receptores tendinosos. (Tomado de Jiménez et al., J. Neurophysiol. 52: 921, 1988.)

Estudios hechos en colaboración, primero con Solodkin y Jiménez, después con Dueñas, Quevedo, Enríquez y Eguibar, han mostrado que la estimulación de la corteza cerebral, de la formación reticular y del núcleo rojo disminuye la inhibición presináptica a la que están sometidas los aferentes de los husos musculares (o sea produce facilitación presináptica), a la vez que aumenta la inhibición presináptica de los aferentes de los receptores tendinosos. También hemos obtenido evidencia experimental que sugiere fuertemente que la despolarización de las terminales intraespinales de los aferentes provenientes de los husos musculares y de los receptores tendinosos está mediada por interneuronas GABAérgicas diferentes. O sea, que el sistema nervioso central puede controlar, *en forma independiente*, la información acerca de la posición (transmitida por los husos musculares) y la tensión muscular (transmitida por los receptores tendinosos). La figura VII.13 ilustra algunos de los circuitos neuronales que participan en el control de la eficacia sináptica de las fibras provenientes de husos musculares y receptores tendinosos.

Más recientemente hemos desarrollado un método para medir simultáneamente los cambios en el umbral intraespinal en dos fibras aferentes provenientes del mismo músculo. Ello nos ha permitido establecer que los efectos producidos por la estimulación eléctrica de la corteza motora son altamente selectivos, dado que la estimulación de un sitio determinado de la corteza puede afectar la eficacia sináptica de una de las fibras aferentes sin alterar la eficacia sináptica de la otra fibra aferente, aun cuando ambas sean del mismo tipo (husos musculares o receptores tendinosos) y provengan del mismo músculo. Más aún, la selectividad en el control presináptico puede ser tan alta que dos ramas intraespinales de la misma fibra aferente pueden estar sometidas a un control presináptico *independiente*, tal y como se ilustra en la figura VII.14. En otras palabras, las profusas ramificaciones intraespinales de las fibras aferentes deben ser consideradas no sólo como un mecanismo de divergencia y amplificación de información sensorial, tal como podría inferirse de la estructura anatómica (fig. VII.15), sino también como un sustrato de *múltiples posibilidades*. Es decir, constituyen un mecanismo que permite, al controlar en forma selectiva la eficacia sináptica de cada terminal intraespinal, la activación de conjuntos neuronales específicos.

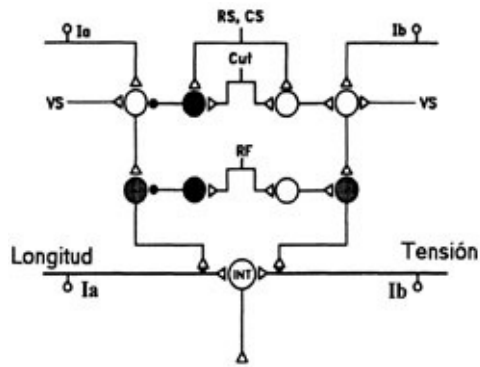


FIGURA VII.13. La eficacia sináptica de las aferentes provenientes de husos musculares y receptores tendinosos es modulada por sistemas de neuronas GABAérgicas independientes. Este diagrama ilustra la organización funcional de los sistemas de interneuronas segmentales que controlan la eficacia sináptica de aferentes Ia, provenientes de husos musculares, y de aferentes Ib, provenientes de receptores tendinosos. La estimulación de fibras Ia despolariza a otras fibras Ia. Esta acción está mediada por una vía con al menos dos interneuronas interpuestas. Algo semejante sucede con las fibras Ib que son despolarizadas por la estimulación de otras fibras Ib. Las fibras Ia también son despolarizadas por la activación de vías vestibulo-espinales. En cambio, la estimulación de vías rubro-espinales (RS), córtico-espinales (CS) y de aferentes cutáneos (Cut) no despolariza a las fibras Ia, pero inhibe la despolarización producida en ellas. Esta acción está mediada por una interneurona inhibitoria que termina sobre la interneurona de primer orden en la vía que produce DAP. La estimulación de la formación reticular bulbar (RF) también inhibe la DAP de las fibras Ia, pero esta acción está mediada por interneuronas inhibitorias que hacen sinapsis sobre las interneuronas GABAérgicas de último orden. A diferencia de lo que sucede con las fibras Ia, las terminales de las fibras Ib son despolarizadas por la estimulación de las vías supraespinales y de nervios cutáneos. Es decir, la despolarización de aferentes Ia e Ib está mediada por sistemas de interneuronas diferentes, lo que permite un control selectivo de la información sobre longitud y tensión muscular que es transmitida por estos receptores, a pesar de que las fibras Ia e Ib convergen en interneuronas espinales comunes (INT).

Las anteriores observaciones proporcionan la base fisiológica de los hallazgos de Hultborn y colaboradores (1987) en el humano. Estos investigadores desarrollaron una técnica no invasiva que les permitió medir los cambios en la inhibición presináptica a partir de los cambios en la amplitud de las respuestas monosinápticas evocadas por estimulación de nervios periféricos. Encontraron que varios milisegundos *antes* de la contracción voluntaria de un músculo se reduce la inhibición presináptica a que están sometidas las terminales intraespinales de los husos musculares que provienen de ese músculo, a la vez que aumenta la inhibición presináptica de los husos provenientes de los otros músculos. O sea que antes de que se efectúe un movimiento voluntario, el sistema nervioso central puede “seleccionar”, a través de mecanismos presinápticos, la información periférica

que requerirá para la ejecución de un movimiento en particular, tal como se ilustra en la figura VII.16.

Es interesante señalar que estudios recientes del mismo grupo de investigadores muestran que la información aferente que proviene de los músculos que se van a contraer voluntariamente no desempeña un papel importante en la generación de los comandos descendentes que producen inhibición presináptica. Más bien, hay que pensar en términos de comandos descendentes que producen una secuencia de movimientos preprogramados en los cuales la inhibición presináptica ejercida a nivel segmental ajusta la excitabilidad de las motoneuronas.

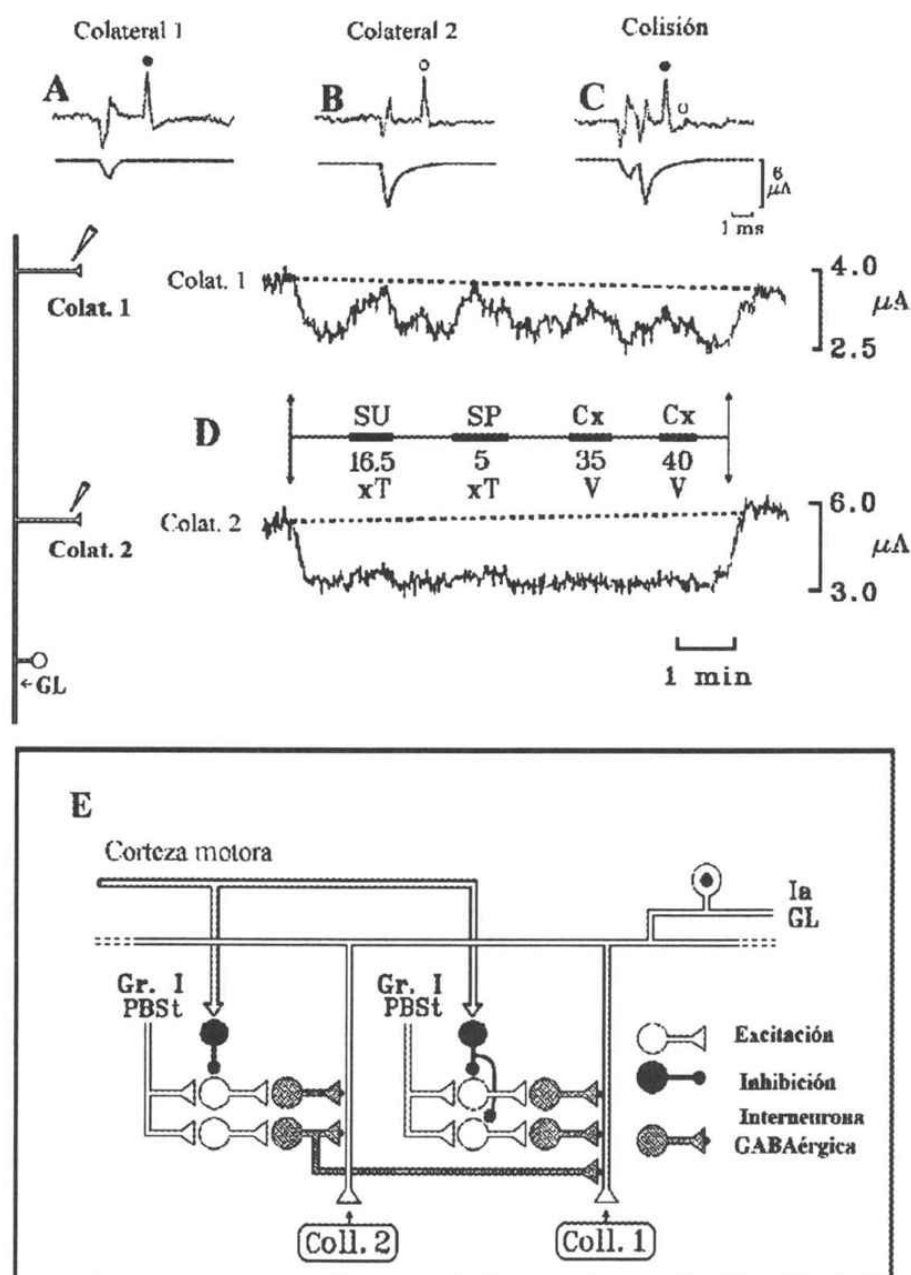


FIGURA VII.14. La estimulación de aferentes cutáneos y de la corteza motora puede regular, en forma diferencial, la eficacia sináptica de dos colaterales intraespinales de la misma fibra aferente. Como se ha señalado anteriormente, la despolarización de las fibras aferentes individuales (DAP) puede ser medida a partir de los cambios en el umbral intraespinal de estas fibras. Recientemente hemos desarrollado una técnica que permitió medir los cambios en el umbral intraespinal de dos colaterales de la misma fibra aferente. Para ello se introdujeron dos micropipetas de estimulación en el núcleo intermedio de la médula espinal en sitios en los cuales cada una de ellas producía la respuesta antidrómica de una sola fibra aferente. A) y B) Respuestas producidas por cada una de las micropipetas. C) Colisión entre ambas respuestas al aplicar los dos estímulos con un intervalo de 1 mseg entre uno y otro. D) Cambios en el umbral intraespinal de las dos colaterales. La intensidad de la corriente de estimulación fue ajustada automáticamente con una computadora digital, para que la estimulación aplicada a través de cada una de las micropipetas produjese, en forma independiente, respuestas antidrómicas con una probabilidad constante (0.5). La estimulación del PBSt redujo el umbral de ambas colaterales. Sin embargo, la estimulación de la corteza motora (CX) o de los nervios cutáneos sural (SU) o peroneo superficial (SP) revirtió la despolarización producida por PBSt en la colateral 1 prácticamente sin afectar la despolarización producida en la colateral 2. Esta observación sugiere que, en esas condiciones, la eficacia sináptica de la colateral 1 sería mayor que la de la colateral 2. En otras palabras, que la estimulación de la corteza cerebral (o de los nervios cutáneos en este caso) puede controlar en forma diferencial la eficacia sináptica de dos colaterales de la misma fibra aferente. E) Circuitos espinales que explican la acción diferencial de la corteza en dos colaterales de la misma fibra aferente. La fibra Ia tiene dos colaterales. Cada una recibe sinapsis axoaxónicas de varias interneuronas GABAérgicas. Algunas de ellas hacen contacto sináptico con una sola de las colaterales. Otras, con las dos colaterales. Estas interneuronas son activadas por aferentes del grupo I del PBSt. La corteza cerebral inhibe la DAP producida en la fibra Ia. Esta acción está mediada por interneuronas inhibitorias. La acción diferencial de la corteza motora se explicaría por las proyecciones asimétricas de estas interneuronas inhibitorias. En el experimento ilustrado en D, el PBSt fue estimulado con un tren de tres choques a 300 Hz aplicados 35 milisegundos antes del estímulo de prueba. La intensidad fue 2.2 veces la mínima necesaria para activar las fibras más excitables en ese nervio. La corteza motora fue estimulada con trenes de cinco pulsos a 500 Hz aplicados 25 milisegundos antes del tren al PBSt, y el SU y SP con pulsos simples aplicados 25 milisegundos antes de la estimulación del PBSt.

Esta propuesta debe verse a la luz de las investigaciones de Apostolos P. Georgopoulos y colaboradores. En monos entrenados para efectuar un movimiento específico, registraron la actividad de neuronas en la corteza motora. Encontraron que la actividad de muchas de ellas aumentaba significativamente algunos milisegundos antes de la ejecución del movimiento. Cada neurona cortical respondía mejor cuando el movimiento se efectuaba en una dirección determinada, es decir, tenía una respuesta direccional. Al reconstruir la respuesta de la población *sumando vectorialmente* los cambios en la actividad de muchas neuronas individuales

encontraron que la representación cortical *del movimiento que iba a ejecutarse* se parecía mucho al movimiento que había sido *ejecutado* (fig. VII.17). A la fecha no se sabe cómo se logra esa correspondencia, sobre todo porque las conexiones entre la corteza cerebral y los músculos no son directas. Se interpone la médula espinal. Una alta correspondencia entre la representación cortical del movimiento y el movimiento ejecutado implica de alguna manera que todo el conjunto de neuronas espinales interacciona con los impulsos ascendentes y descendentes, tal como se ilustra en la figura VII.18. Nuestra hipótesis de trabajo es que como consecuencia de estas interacciones múltiples se produce una *transformación lineal* de los comandos motores descendentes, de tal forma que la representación cortical del movimiento por efectuar coincide con el movimiento realizado, y que el control presináptico de la información aferente forma parte de este mecanismo de linearización. Para comprobar esta hipótesis es necesario analizar cómo se modifica la correlación entre la representación cortical y el movimiento efectuado una vez que se ha suprimido (o modificado) el control segmental de la información aferente.

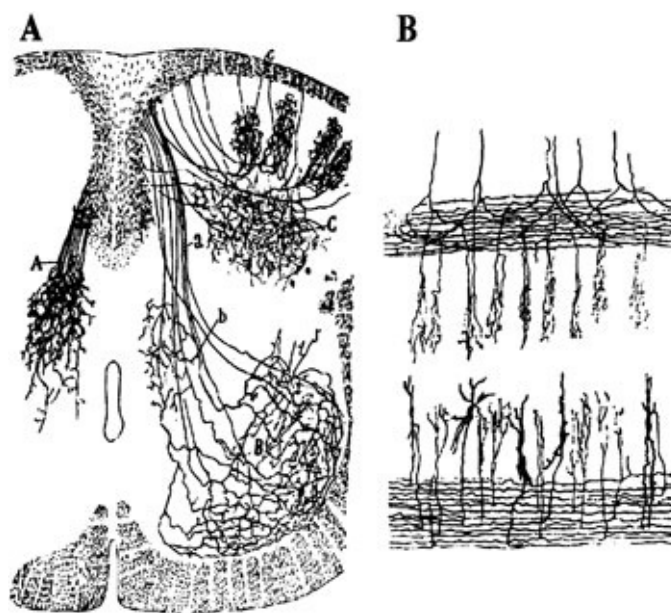


FIGURA VII.15. Las fibras sensoriales se ramifican profusamente al entrar a la médula espinal. Ilustraciones hechas por Santiago Ramón y Cajal. A) Principales colaterales sensitivas de la rata recién nacida. A) colaterales del foco gris intermediario; B) arborizaciones para los focos motores; C) ramificaciones para el vértice del asta posterior; a) haz sensitivo-motor; b) colateral de una de las fibras para el foco gris intermediario; c) colaterales profundas de la sustancia de Rolando. B) Sección longitudinal de la médula espinal, cerca de la línea media. El dorso se encuentra en la parte superior de la figura. Las fibras de las raíces dorsales entran a la columna dorsal, se dividen y envían colaterales a la sustancia gris. La parte inferior muestra la columna ventral con cinco neuronas que emiten axones a la columna ventral, así como axones de las columnas ventrales que penetran al cuerno

ventral. (Tomado de Ramón y Cajal, Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Madrid. 1899.)

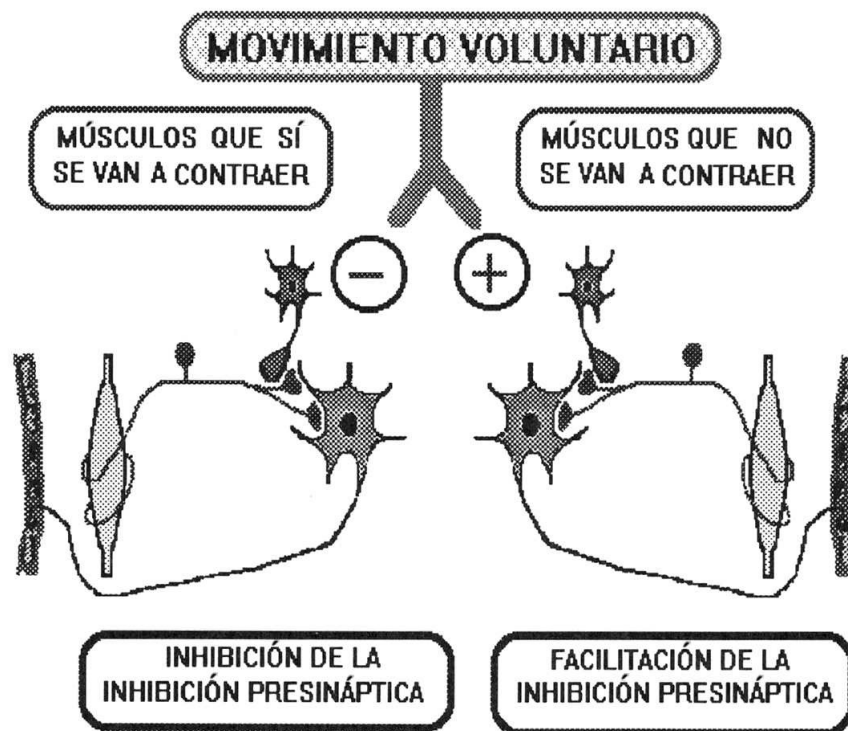


FIGURA VII.16. La información proveniente de los husos musculares es modificada en forma selectiva durante la ejecución de movimientos voluntarios. Durante la contracción voluntaria en humanos disminuye la inhibición presináptica a la que están sujetas las terminales intraespinales de los husos musculares que provienen de los músculos que se van a contraer, a la vez que aumenta la inhibición presináptica a la que están sujetos los husos que provienen de los músculos que no se van a contraer. Este control diferencial es probablemente de origen cortical y ocurre varios milisegundos antes de que se inicie el movimiento, lo que indica que el sistema nervioso central puede seleccionar, con cierta anticipación, la información que requerirá para la ejecución de un movimiento específico. (Tomado de Rudomín, Memorias de El Colegio Nacional, 1993.)

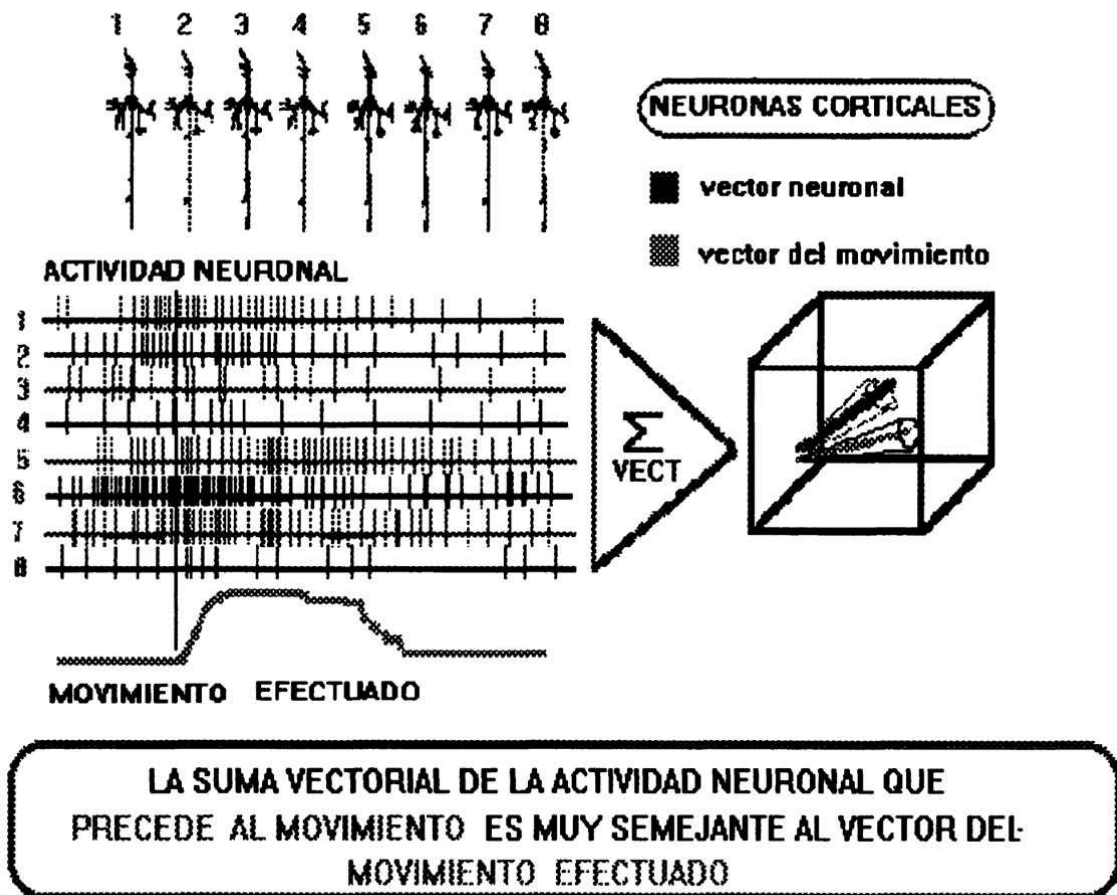


FIGURA VII.17. Representación cortical de un movimiento voluntario. La frecuencia de los potenciales de acción producidos por las neuronas piramidales de la corteza motora se incrementa significativamente poco antes y durante la ejecución de un movimiento voluntario. El grado de activación varía para cada neurona, dependiendo de la dirección y magnitud del movimiento efectuado. La suma vectorial de la actividad neuronal que precede al movimiento tiene una dirección en el espacio (vector neuronal) que se aproxima notablemente a la dirección del movimiento efectuado (vector del movimiento). (Tomado de Rudomín, Memorias de El Colegio Nacional, 1993.)

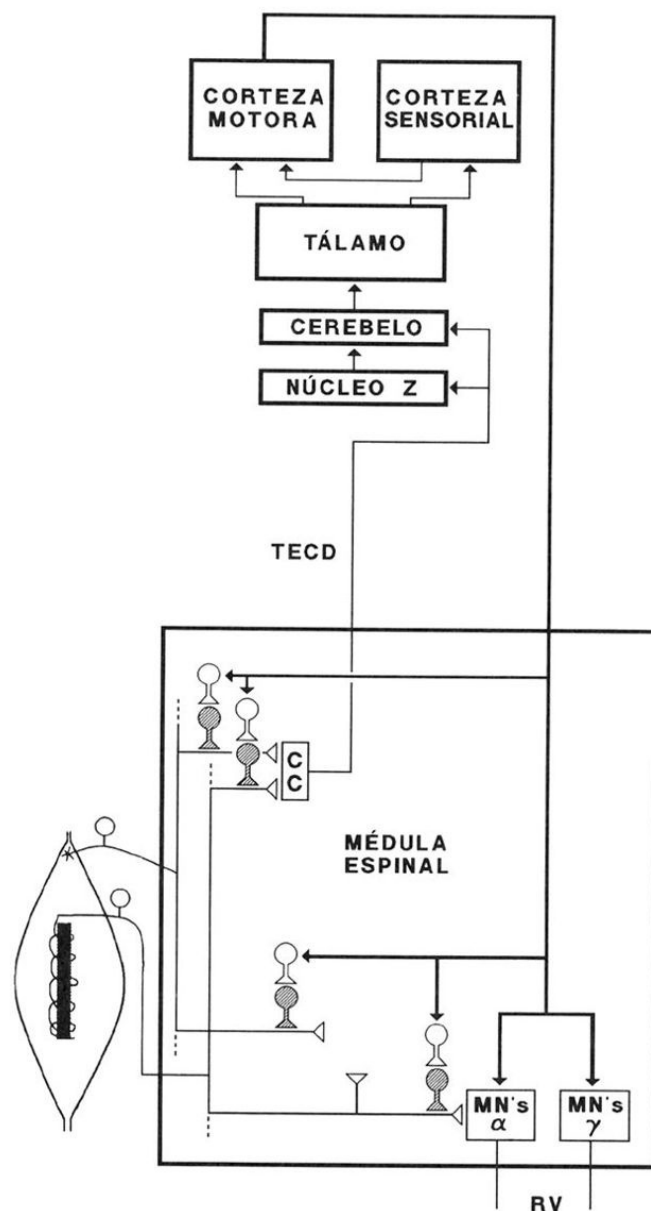


FIGURA VII.18. Circuitos neuronales implicados en la ejecución de movimientos voluntarios. La información procedente de los husos musculares llega a neuronas espinales y a la corteza cerebral a través del cerebelo y del núcleo z o a través de la corteza sensorial. Al inicio de un movimiento voluntario se generan comandos descendentes que actúan directamente sobre las motoneuronas que inervan a los músculos que se van a contraer. Al mismo tiempo aumenta la sensibilidad de los husos musculares provenientes de esos músculos (a través del sistema eferente gamma) y disminuye la inhibición presináptica de fondo a la que están sujetas las terminales intraespinales de esos receptores. La eficacia sináptica de las colaterales segmentales de las fibras provenientes de los husos musculares es modulada por interneuronas diferentes de aquellas que modulan la efectividad sináptica de las colaterales ascendentes. Ello permite al sistema nervioso modificar, en forma independiente, la información requerida para el procesamiento de reflejos espinales y la información que asciende a la corteza cerebral. CC, columnas de Clarke; TECD, tracto espiño-cerebeloso dorsal; MN'sα,

EPÍLOGO

He tratado de resumir en unas cuantas páginas algunos de los aspectos más relevantes de la transmisión sináptica en la médula espinal. La historia empieza a fines del siglo XVIII y principios del XIX. Sin embargo, los avances más sólidos se iniciaron con Cajal hace 100 años. La posibilidad de registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales, extra o intracelularmente, imprimió un sello particular a la fisiología de los últimos 50 años, en el sentido de que ésta se hizo más y más reduccionista. Ciertamente la información generada ha sido fundamental para entender gran parte de los mecanismos implicados en la transmisión sináptica y la organización funcional de muchos circuitos neuronales. No obstante, esta metodología no ha permitido resolver aspectos más integrativos tales como la generación de la marcha y el rascado, la iniciación de movimientos voluntarios o la discriminación sensorial, entre otros.

Varios investigadores se han abocado ya a examinar estos problemas analizando los cambios en la actividad de conjuntos neuronales, y es de anticipar que esta tendencia se hará más fuerte en los próximos años en la medida en que se desarrollen las metodologías apropiadas. En este sentido conviene señalar que técnicas como la tomografía por emisión de positrones y la electromagnetografía han brindado ya información importante respecto a cambios en actividad neuronal asociada a movimientos, percepción sensorial y procesos mentales. Desafortunadamente su resolución temporal y espacial es aún muy limitada, lo que ha impedido un análisis más fino de estos cambios.

Por otro lado, la inmunohistoquímica ha permitido la caracterización detallada de neurotransmisores, péptidos y proteínas en neuronas y conjuntos neuronales. Estos estudios han hecho patente la diversidad química de las neuronas y han enfatizado la naturaleza química y eléctrica de los sistemas de comunicación interneuronal. No es aventurado concluir que estamos ante un cambio paradigmático importante en neurofisiología, como el que se generó hace más de medio siglo cuando se pudo registrar la actividad de neuronas individuales en el sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asanuma, H. (1989). "Function of Somesthetic Input During Voluntary Movements". En: *The Motor Cortex*. Raven Press. Nueva York, pp. 69-75.

2. Burke, R. E. y Rudomín, P. (1977). "Spinal Neurons and Synapses". En: *Handbook of Physiology, Sect I. Vol. I. The Nervous System*. E. R. Kandel (comp.). Am. Physiol. Soc. Bethesda. Maryland, pp. 877-944.
3. Clements, J. D., Forsythe, I. D. y Redman, S. J. (1987). "Presynaptic inhibition of synaptic potentials evoked in cat spinal motoneurons by impulses in single group Ia axons". *J. Physiol.* (Londres) 383, pp. 153-169.
4. Davidoff, R. A. y Hackman, J. C. (1984). "Spinal Inhibition". En: *Handbook of the Spinal Cord*. R. A. Davidoff (comp.). Dekker. Nueva York, pp. 385-459.
5. Eccles, J. C., Schmidt, R. F. y Willis, W. D. (1962b). "Presynaptic inhibition of the spinal monosynaptic reflex pathway". *J. Physiol.* (Londres) 161, pp. 282-297.
6. Eide, E., Jurna, I. y Lundberg, A. (1968). "Conductance measurements from motoneurons during presynaptic inhibition". En: *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*. C. Von Euler, A. Skoglund y U. Soderberg (comps.). Pergamon Press. Nueva York, pp. 215-219.
7. Georgopoulos, A. P. (1993). "Cortical Representation of Intended Movements". En: *Neuroscience: From Neural Networks to Artificial Intelligence*. P. Rudomin, M. A. Arbib, F. Cervantes-Pérez, y R. Romo (comps.). Springer-Verlag. Berlín-Heidelberg, pp. 398-412.
8. Granit, R., Kellerth, J. O. y Williams, T. D. (1964). "Intracellular aspects of stimulating motoneurons by muscle stretch". *J. Physiol.* (Londres) 174, pp. 435-452.
9. Hultborn, H., Meunier, S., Morin, C. y Pierrot-Deseilligny, E. (1987). "Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia fibres: A study in man and the cat". *J. Physiol.* (Londres) 389, pp. 729-756.
10. Jiménez, I., Rudomin, P. y Solodkin, M. (1988). "PAD patterns of physiologically identified afferent fibers from the medial gastrocnemius muscle". *Exp. Brain. Res.* 71, pp. 643-657.
11. Kuhn, Th. S. (1962). *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press.
12. Lundberg, A. (1964). "Supraspinal control of transmission in reflex pathways to motoneurons and primary afferents". En: *Physiology of spinal neurons*. J. C. Eccles y J. P. Schade (comps.). Elsevier. Ámsterdam, pp. 197-219.
13. Lüscher, H. R. (1990). "Transmission failure and its relief in the spinal monosynaptic arc". En: *The Segmental Motor System*. M. D. Binder y L. M. Mendell (comps.). Oxford University Press. Nueva York, pp. 328-348.
14. Redman, S. J. (1990). "Quantal analysis of synaptic potentials in neurons of the central nervous system". *Physiol. Rev.*

15. Rudomín, P. (1980). "Information Processing at Synapses in the Vertebrate Spinal Cord: Presynaptic Control of Information Transfer in Monosynaptic Pathways". En: *Information Processing in the Nervous System*. H. M. Pinsker y W. D. Willis (comps.). Raven Press. Nueva York, pp. 125-155.
16. Rudomín, P. (1990). "Presynaptic control of synaptic effectiveness of muscle spindle and tendon organ afferents in the mammalian spinal cord". En: *The Segmental Motor System*. M. D. Binder y L. M. Mendell (comps.). Oxford University Press. Nueva York, pp. 349-380.
17. Rudomín, P. (1991). "Presynaptic inhibition of muscle spindle and tendon organ afferents in mammalian spinal cord". *Trends in Neurosci.* 13, pp. 499-505.
18. Rudomín, P. (1993). "Central Control of Sensory Information". En: *Neuroscience: From Neuronal Networks to Artificial Intelligence*. Rudomín, Arbib, Cervantez-Pérez y R. Romo (comps.). Springer Verlag, Heidelberg, pp. 116-135.
19. Rudomín, P., Burke, R. E., Núñez, R., Madrid, J. y Dutton, H. (1975). "Control by presynaptic correlation: a mechanism affecting information transmission from Ia fibers to motoneurons". *J. Neurophysiol.* 38, pp. 267-284.
20. Rudomín, P. y Madrid, J. (1972). "Changes in correlation between monosynaptic responses of single motoneurons and in information transmission produced by conditioning volleys to cutaneous nerves". *J. Neurophysiol.* 35, pp. 44-54.

VIII. ¿A LA MENTE POR EL GENOMA?

ANTONIO VELÁZQUEZ

PODEMOS comparar la mente con el fuego. ¿Tiene el fuego una esencia propia? Hace dos siglos los químicos aseveraban esto por medio de la teoría del flogisto, como encarnación final del fuego. Mas no existe una sustancia tal como el flogisto, como tampoco existe el principio llamado vital ni tampoco lo que llamamos *mente*, porque ni el fuego ni la vida ni la mente existen por sí solos. Todos ellos son *procesos* de transformación y de cambio. Tal es el nuevo paradigma, que expresaré en la siguiente proposición: la mente es el resultado del metabolismo del cerebro.

Thomas Kuhn ha descrito el desarrollo de una ciencia como el surgimiento y desenvolvimiento de paradigmas. Una teoría básica, aceptada generalmente, es aplicada más o menos con éxito a diversos problemas. De vez en vez hay observaciones que no pueden explicarse fácilmente. Se harán intentos para acomodarlas en la estructura teórica, con base en el agregado de nuevas hipótesis *ad hoc*. No siempre se tendrá éxito y esas observaciones desafiantes se irán almacenando en el baúl de lo que no nos gusta; de las cosas que no sabemos qué hacer con ellas. Con el tiempo surge un paradigma alterno, que no sólo explica adecuadamente lo que comprendía la vieja teoría, sino también los fenómenos hasta ahora inexplicables. ¡Se ha producido entonces una revolución científica! Aunque no todos los filósofos de la ciencia aceptan este retrato, la verdad es que ha resultado enormemente atractivo para muchos de los que estamos activos en la investigación científica.

Hasta mediados del siglo xx no habíamos contado con las herramientas que nos permitieran distinguir claramente entre sustancia y proceso, entre elemento y acción, en lo referente a nuestra concepción de la mente. Cada una de ellas nos ha proporcionado nuevas observaciones cada vez más difíciles de reconciliar con el viejo paradigma anímico de la mente y cada vez más sugerentes del nuevo paradigma metabólico.

Habiendo llegado aquí, conviene recordar el concepto actual de metabolismo y su control genético. La totalidad de los procesos que tienen lugar en un organismo vivo son resultado de un gran número de reacciones químicas que se llevan a cabo con una extraordinaria organización espacio-temporal. Existe normalmente una admirable armonía entre ellas y cada una tiene lugar en un sitio, en un momento y a una velocidad precisos. Se han ido definiendo gradualmente los diferentes niveles de la organización biológica, sus interrelaciones y los múltiples factores que inciden sobre ellos y modulan

su funcionamiento. Como parte fundamental del paradigma metabólico actual se acepta que la estructura de todos los componentes de la maquinaria metabólica —de la que depende en altísima medida su función, así como su orientación espacial y temporal— está determinada en buena medida por la información genética de cada individuo, contenida en el conjunto de genes que, a través de los gametos de sus padres, recibió de sus antepasados y que conocemos por el nombre de *genoma*.

De esta manera, el nuevo paradigma de la mente, apenas en incipiente gestación, incluye la participación protagónica del genoma humano.

Precisemos los conceptos. El trazo básico del metabolismo está dado por los genes, que contienen la información determinante de la estructura macromolecular: enzimas, receptores, componentes membranales, conductos iónicos, hormonas polipeptídicas, anticuerpos, proteínas del citoesqueleto celular y de las fibras intercelulares, etc. Pero las reacciones metabólicas dependen igualmente de innumerables factores del ambiente, tales como la accesibilidad de sustratos y de precursores de coenzimas, radiaciones ionizantes, exposición a múltiples moléculas entre las que se cuentan odoríferos, saboríferos y feromonas, variaciones en la temperatura y presión, etcétera.

El producto de esta interacción estrecha y constante entre el genoma y el medio ambiente, que principia en la concepción y no cesa hasta la muerte, es el *fenotipo*: lo que podemos apreciar de cada individuo, sea con nuestros sentidos o con poderosos instrumentos de observación. No hay, pues, un determinismo genético absoluto: *yo soy yo y mi circunstancia*, como dijera Ortega y Gasset.

Un problema fundamental que debemos resolver en nuestros intentos por comprender a un organismo vivo (en este caso la mente) consiste en deslindar lo genético y lo ambiental, así como definir la interfase entre ambos.

Recapitulemos. De acuerdo con el paradigma metabólico, lo que llamamos mente es el resultado de un proceso enormemente complejo: el metabolismo cerebral. Este proceso está dado por la constitución genética de cada individuo y es modulado por las experiencias en su particular entorno. Hasta muy recientemente, los esfuerzos por entender los fenómenos mentales, muy prominentemente la conducta humana, se habían orientado hacia la esfera de lo ambiental. Aunque la observación de que los rasgos de la conducta, y en general de la mente, tienden a semejarse entre parientes y con frecuencia parecen “heredarse”, la carencia de herramientas adecuadas para el estudio de los determinantes genéticos de la mente imposibilitaba su

comprobación. Existe además cierta repugnancia a considerar la existencia de un destino genético en nuestras motivaciones y actos, en nuestros pensamientos y emociones, en nuestras inclinaciones, hazañas y debilidades.

Nuestro siglo empezó con el redescubrimiento de Mendel y con el descubrimiento de que sus leyes se aplican igualmente al hombre como a los chícharos. Justo a la mitad del siglo xx Watson y Crick descifraron la naturaleza de los genes en la estructura del ADN. Al finalizar no sólo la centuria, sino también el milenio, el hombre se ha propuesto conocer con el mayor detalle su genoma. Tendremos entonces los conocimientos básicos y las herramientas para comprender los determinantes genéticos de nuestros procesos mentales y probablemente también para poder modificarlos. En el futuro, una nueva revolución científica se dará al completar el paradigma que gobernará los estudios sobre los procesos mentales y nuestras acciones sobre ellos.

Gracias a los estudios de la Escuela de la Universidad de Columbia, encabezada por Thomas Hunt Morgan y realizados en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) se pudo saber en la segunda década del siglo xx que los genes se encuentran ordenados linealmente, cada uno ocupando un lugar preciso en los diferentes cromosomas. Se inició así la elaboración de mapas genéticos de diversos organismos, entre ellos la mosca, el maíz y el ratón. Pero hasta fines de los años sesenta se desconocía la localización de casi todos los genes humanos, excepción hecha de unos cuantos que, por encontrarse en el cromosoma sexual X, como el de la hemofilia, confieren fenotipos con un modo peculiar de herencia, transmitidos por madres portadoras pero manifestados por algunos de sus hijos varones. Sobra decir que se sabía aún menos acerca de la composición de cada uno de ellos, sobre la cual la ignorancia era absoluta.

A partir de 1967, cuando Mary Weiss encuentra por primera vez el lugar de un gen (el de la cinasa de timidina) en un cromosoma no sexual (autosoma), se van desarrollando nuevos métodos que, por decirlo de alguna manera, van abriendo callejones hasta entonces sin salida y permiten finalmente conocer con precisión el sitio en un cromosoma en el que está localizado un cierto gen, aislarlo y producirlo en cantidades virtualmente ilimitadas por medio de clonación molecular y descifrar la información contenida en la secuencia de sus bases nitrogenadas (A, T, C, G). A partir de ella ha sido posible, en muchos casos, averiguar la estructura y la función del producto del gen en cuestión, hasta entonces totalmente desconocida. Las nuevas herramientas son múltiples y de lo más variado: células híbridas

hombre-roedor; bandeo cromosómico; enzimas (endonucleasas de restricción) que cortan el ADN con exquisita precisión en sitios definidos por la secuencia de unos cuantos nucleótidos; sondas moleculares que permiten visualizar los segmentos cortados y conocer su tamaño; procedimientos para unir entre sí diferentes segmentos de ADN de procedencia tan diversa como de una bacteria y de un hombre; incorporación, reproducción y funcionamiento de un gen dentro de una célula de otra especie; amplificación millones de veces en unas cuantas horas de un gen por medio de la reacción en cadena de la polimerasa; por citar sólo unas cuantas de las estrategias moleculares desarrolladas en las últimas dos décadas del siglo xx que han permitido conocer el domicilio, “mapear”, identificar y descifrar genes humanos en un número que crece en forma exponencial.

Todos estos adelantos metodológicos condujeron a plantear, a mediados de los años ochenta, el proyecto del genoma humano, consistente en intentar conocer en el lapso de unos 10 a 15 años la localización precisa de los aproximadamente 100 000 genes que, se piensa, tenemos los seres humanos, y la secuencia de los 3 000 millones de bases nitrogenadas que constituyen el mensaje genético que nos caracteriza como miembros de la especie *Homo sapiens* y como individuos singulares dentro de esta especie.

La siguiente comparación ayudará a comprender la extensión del proyecto. Si nuestro genoma fuese la Tierra, un cromosoma equivaldría a un país como México, un gen a un municipio, y una base o nucleótido a uno de los habitantes del planeta. Se trata así de conocer no sólo cuántos y cuáles países, estados o provincias, municipios o condados, hay en la Tierra y la ubicación de cada uno de ellos, ¡sino además identificar por nombre, apellido y ubicación, a cada ser humano!

Esta labor titánica está en marcha. A grandes rasgos, podemos decir que se trata de conocer dos clases de mapas, uno genético y otro físico. El mapa genético nos dice en qué cromosoma está cada gen y cuál es el orden que guardan entre sí. El mapa físico, por otro lado, proporciona información sobre las distancias (en número de bases) entre los genes o entre ellos y ciertos puntos de referencia, que pueden ser bandas cromosómicas visibles al microscopio o marcadores genéticos definidos, por ejemplo, enzimas de restricción. Esto es comparable a averiguar simplemente si cuando viajamos por una carretera, un poblado determinado se encuentra antes o después que otro, o precisar en qué kilómetro se encuentra utilizando para ello las mojeneras a lo largo del camino. En el caso del mapa físico hay una meta aún más ambiciosa, que es el conocer la secuencia, a la que ya se hizo mención,

de esos aproximadamente 3 000 millones de nucleótidos. Esta empresa es comparable a intentar especificar cada una de las letras de una enciclopedia.

Alrededor de 10% de este ADN corresponde a todos nuestros genes, pero del otro 90% se ignora por completo su función, al grado que algunos se han referido a él, con hipérbole, como ADN *chatarra* (*junk*). Para auxiliarse en esta empresa formidable por su magnitud y complejidad, se ha incluido el estudio de otros genomas “modelos”, de animales más sencillos o más fácilmente manipulables experimentalmente, aprovechando la observación fascinante de que existe una extensa homología entre los mismos genes a lo largo de toda la escala filogenética (¡la secuencia de bases es muy similar, digamos, entre el gen de la citocromo oxidasa de una bacteria, de una levadura, de una mosca, de un gusano, de un ratón o de un ser humano!).

Como meta se ha fijado el año 2005 para completar este proyecto. Se ha avanzado mucho, es cierto, pero la mayor parte del camino está aún por recorrerse. Si se tuviera que trabajar exclusivamente con las herramientas de que disponemos hasta ahora, sería imposible siquiera acercarse a esa meta. Por ello, gran parte de los esfuerzos actuales consisten en desarrollar nuevos instrumentos metodológicos, entre los que se cuentan sistemas de cómputo considerablemente más poderosos que los actuales, capaces de manejar inmensas bases de datos que puedan ser accesibles a escala global por medio de las nuevas “supercarreteras digitales” que permitirán la interconexión de grupos de investigación ubicados en cualquier sitio del planeta.

No hay semana, y casi podemos decir que no hay día, en que no se descubra un nuevo gen asociado con alguna enfermedad de la que hasta hace muy poco se ignoraba por completo su causa y mecanismos. Varios de estos descubrimientos nos han traído verdaderas sorpresas; por ejemplo, que partes del genoma crecen mientras que otras se achican; el que un mismo gen, sin haber mutado (sin habérsele cambiado su secuencia de nucleótidos), cambia su naturaleza dependiendo de si lo transmite el padre o la madre, lo que se ha dado en llamar *impronta genética*; el que algunos padecimientos, como la deficiencia mental de origen genético más frecuente (el síndrome de la X frágil) y la corea de Huntington, se deban a que tres nucleótidos en ciertos genes, ya de por sí repetidos varias veces, se multiplican muchas veces más y el que de su aumento o su disminución, en apariencia caprichosa, dependan variaciones en su gravedad, en su edad de inicio e incluso que la enfermedad tienda a desaparecer en alguna generación.

Llegados a este punto, es fundamental hacer una distinción. Hasta este momento me he estado refiriendo a genes cuyas mutaciones tienen una

correspondencia directa con fenotipos específicos. O, desde otro punto de vista, a fenotipos (por ejemplo, enfermedades) determinados monogénicamente, que para que se produzcan en las circunstancias ordinarias es necesario y suficiente que se encuentre presente el gen en cuestión, en una sola copia si es dominante o en dos de origen paterno y materno si es recesivo. Hasta ahora se conocen alrededor de 5 000 de estos fenotipos, que se heredan siguiendo las leyes de Mendel. Salvo casos verdaderamente excepcionales, su frecuencia en la población es muy baja y, cuando son enfermedades, son francamente raras.

Muy diferente es la situación de las enfermedades más comunes (diabetes, artritis, cáncer, infarto del miocardio, malformaciones como el labio leporino o la espina bífida y, principalmente, los padecimientos mentales como la esquizofrenia, la afección bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo, etc.). Ciertamente se agrupan en familias y poca o ninguna duda hay de que en su determinación intervienen mecanismos genéticos. Pero en ellas existe una complejidad mucho mayor, que apenas alcanzamos a vislumbrar a pesar de que para explicarlas se han propuesto elegantes modelos matemáticos que, desgraciadamente, no se pueden probar o refutar. Quizás el más socorrido es el de la herencia multifactorial con importante componente poligénico, que tiene muchas variantes. Se asemeja un poco a “manos” de barajas. En un juego de cartas promedio, la “mano” que me toca es regular; a veces un poco mejor, otras veces no tanto. Pero es mucho menos frecuente una “mano” excepcional, con cuatro ases, digamos. En forma similar, el modelo de herencia multifactorial postula que para que se produzca una enfermedad de las llamadas comunes es necesario heredar un número mínimo de genes, cada uno de los cuales contribuye apenas con un pequeño efecto, insuficiente en sí para alterar la homeostasis del organismo. Además, deben conjuntarse algunos factores ambientales (factores epigenéticos) que terminan desencadenando el proceso mórbido. Lo que en realidad se hereda es una *susceptibilidad* a padecer la enfermedad y no la enfermedad misma. Los genes y las circunstancias son cada uno necesarios pero no suficientes. Además no es un solo gen, son varios, quizá muchos. Pero la realidad es aún más complicada porque el mismo fenotipo, la misma enfermedad, puede estar dada por distintos mecanismos en familias diferentes, predominando en unas el componente genético y en otras el ambiental. Los mecanismos genéticos pueden variar entre una y otra, habiendo incluso algunas familias extremas en las que esa misma enfermedad esté determinada monogénicamente y otras, en el otro lado del espectro, en que esté determinada exclusivamente por alguna agresión ambiental.

Cuando no hay manera de diferenciarlas entre sí, como generalmente ocurre, las ponemos a todas en un solo saco y resulta entonces imposible avanzar en el conocimiento de su determinación. Para realizar esta diferenciación necesitamos profundizar en el diagnóstico, objetivo que alcanzamos si logramos una exquisita especificidad que frecuentemente sólo es posible si contamos con marcadores biológicos que se presenten en una variedad pero no en otra.

Creo que éste ha sido y seguirá siendo por un tiempo el problema con la averiguación genética de las enfermedades mentales. Un ejemplo reciente viene muy bien al caso. En el número de junio de 1993 del *American Journal of Human Genetics*, el grupo de Han Bunner, del Hospital Universitario de Nijmegen, comunica sus estudios sobre una familia muy extensa. Dichos estudios aportan una evidencia muy fuerte en favor de que una mutación del gen para la monoaminooxidasa A (MAOA) sea la responsable del comportamiento agresivo, y en ocasiones violento, de ciertos varones en una familia holandesa. En esta familia sólo los varones manifiestan el fenotipo, que es transmitido por sus madres, lo que indica una herencia recesiva ligada al cromosoma X. El gen de la MAOA fue clonado en 1988 y en el mapa genético se ubica justamente en dicho cromosoma. Pero en otras familias con individuos con datos neuroquímicos, que sugieren una alteración de esta enzima y que han manifestado conductas aberrantes, la herencia no está ligada al sexo y el gen de la MAOA no está defectuoso. Como debió haberse esperado *a priori*, hay seguramente una multitud de genes mutados y de factores ambientales nocivos capaces de ocasionar, solos o en diferentes combinaciones, un comportamiento agresivo que linde en la violencia. Hay alternativas comunes a las que se puede llegar por muchas puertas.

Esto explica, al menos en parte, el porqué ha habido varios informes de genes que parecen participar en padecimientos psiquiátricos como la psicosis bipolar, la esquizofrenia o el trastorno obsesivo-compulsivo, que casi inmediatamente después de publicados son refutados por investigadores que han estudiado a familias diferentes. ¡Es como si después de que Fölling descubriese lo que llamó idiocia fenilpirúvica, y que ahora conocemos como fenilcetonuria, se hubiesen tratado de explicar *todos* los casos de deficiencia mental con este mecanismo!

Pero lo que deseo resaltar es que la evidencia más fuerte, generalmente de carácter definitivo, en favor de la existencia de determinantes genéticos de un rasgo, una conducta o una enfermedad, es que se encuentre, al menos en ciertas familias, fuertemente enlazada (“ligada”) a marcadores genéticos bien

identificados. Es algo así como afirmar que cierta población existe porque la podemos ubicar en el kilómetro número tanto de cierta carretera. No mengua la fuerza de la evidencia el hecho de que existan, por ejemplo, muchos pueblos con el nombre de “Lázaro Cárdenas” en varios estados de la República e incluso más de uno en un solo estado. ¡Nos podremos perder al intentar llegar al que queremos, es cierto, pero esto no los convierte en pueblos fantasmales! Al avanzar en el proyecto del genoma humano iremos contando con toda seguridad con instrumentos cada vez más eficaces para identificar esos determinantes genéticos y, curiosamente, esta información nos permitirá también discernir mejor los factores ambientales participantes y las interacciones entre ambos.

Regreso al inicio. Éste —el de la mente como un proceso resultado del metabolismo cerebral— es un paradigma actualmente en gestación. Por lo descrito anteriormente creemos que el genoma humano tiene un papel protagónico en los procesos mentales. Ciertamente no es el único protagonista e ignoramos si es el más importante. Especular al respecto es inútil en este momento, porque carecemos de elementos de juicio suficientes. Lo que entusiasma es que se cuenta ya con muchas herramientas y pronto se contará con muchas más de mayor poder para ir obteniendo las respuestas a algunas de las preguntas más fundamentales que el hombre se ha hecho probablemente desde que adquirió la capacidad de reflexionar, y ciertamente, desde la época de los filósofos griegos. Con estas respuestas adquiriremos poderes que no estaban a nuestro alcance y algunos ni siquiera en nuestra imaginación. Desde ahora nos empezamos a enfrentar a dilemas prácticos. ¿Abortamos a un feto porque con seguridad presentará la corea de Huntington varias décadas después de su nacimiento? ¿Le negaremos un seguro de vida o un empleo a alguien con una historia familiar de enfermedad de Alzheimer?

Y más tarde, cuando podamos manipular y cambiar los genes a nuestro antojo, ¿caeremos en la tentación de usar esa tecnología no sólo para curar enfermedades, paliar el sufrimiento y devolverles la salud a nuestros semejantes, sino también para modificar a nuestro antojo rasgos físicos o de carácter y temperamento?

La mayor riqueza de la vida es la variabilidad. Estamos atentando seriamente contra la biodiversidad, comprometiendo así el destino de las generaciones venideras y del planeta mismo. Igualmente dañinos serían nuestros intentos por homogeneizar nuestra especie, otorgándole a todos los humanos algunos atributos que nos parezcan deseables y eliminando otros que consideremos nocivos. Pero igual que en la naturaleza, la diversidad de la conducta humana aun cuando nos ocasione molestias, costos o peligros, es un

tesoro que debemos preservar y aprovechar.

Concluyo con el comentario que, hace ya muchos años, hizo Ramón Xirau a mi trabajo sobre *Eugenesia, eutanasia y futuro biológico del hombre*:

Algunos de los grandes hombres (recuerdo a tres: Miguel Ángel, Kierkegaard y Nietzsche) realizaron aportaciones de primera importancia, y no eran eso que llamamos seres normales: muchos poetas no son normales. Anexo otro elemento, tal vez un poco líricamente, que creo resume el espíritu de todos los que estamos en este Coloquio [el Simposio Syntex sobre Eugenesia y Eutanasia Médicas]: hay un aire, hay un soplo que viene de toda la historia de Occidente: está en las Escrituras, está en Grecia, está en el Renacimiento, está en el humanismo de nuestros días. Este aire, este soplo, se llama Espíritu y ese Espíritu permite hablar de la dignidad del hombre. Para resumir todo lo que hemos dicho hay dos palabras precisas: Dignidad Humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Annas, G. J. y Elias, S. (1992). *Gene mapping: using law and ethics as guides*. Oxford University Press. Nueva York.
2. Collins, F. y Galas, D. (1993). "A new five-year plan for the U. S. human genome project". *Science* 262: 43-46.
3. Knoppers, B. M. y Chadwick (1994). "The human genome project: under an international ethical microscope". *Science* 265: 2035-2036.
4. Lander, E. S. y Shork, N. J. (1994). "Genetic dissection of complex traits". *Science* 265: 2037-2048.
5. Singer, M. y Berg, P. (1991). *Genes & Genomes*. University Science Books. Mill Valley. California.
6. Simposio Syntex (1979). *Eugenesia y Eutanasia Médicas*. Intituto Syntex. México, D. F.

IX. ¿SON LOS GENES DESTINO?

HUMBERTO NICOLINI S.

INTRODUCCIÓN

AL HABLAR de genética (área de la biología que estudia los genes) es necesario definir su unidad, el *gen*. En términos funcionales, un gen equivale a la información químico-estructural contenida en el núcleo de las células y que al ser descifrada se traduce en una proteína o enzima; este concepto se describió inicialmente hacia el año de 1941. A partir de esta fecha hubo un progreso importante en el análisis del material genético, lo que propició, entre otros hallazgos, el descubrimiento de que los genes están compuestos por el *ácido desoxirribonucleico* (ADN).

El ADN, a su vez, está constituido por una serie de moléculas químicas que son las siguientes: las bases púricas y las pirimídicas (adenina, guanina, citosina y timina), un azúcar (desoxirribosa) y un fosfato. Al conjunto de estos compuestos (una base, azúcar y fosfato) se le conoce como *nucleótido*.

Una porción importante de los millones de nucleótidos que constituyen nuestro *genoma* (el conjunto de nuestros genes) está dedicada a codificar la programación del cerebro. Los nucleótidos dan el código que guía y pone los límites, a la manera en que las células del cerebro maduran y establecen sinapsis en respuesta a todo tipo de estímulos, tanto internos como externos (*epigénesis*). En los nucleótidos se determina, además, la forma como aprendemos a responder a los estímulos; por ejemplo, las diferentes maneras en que reaccionamos al percibir sonidos, señales, sabores, cambios en la temperatura, etcétera.

A excepción de los gemelos monocigóticos, no existen dos genotipos iguales, de tal manera que los nucleótidos constituyentes de los genes proveen una base donde se asientan las diferencias individuales y donde actúan las poderosas fuerzas de la evolución.

Existen 3×10^9 pares de bases (pb) de ácido desoxirribonucleico empaquetadas en 23 cromosomas. Las células normales son diploides, es decir, con dos genomas y 46 cromosomas. Esta enorme ventaja de tener una copia de respaldo de cada uno de nuestros genes, y que llamamos *alelos* (forma alternativa de un gen), en ocasiones permite distinguir a cada una de estas variantes, a pesar de que el producto final del gen es exactamente el mismo. Esta variación normal de nuestro genoma, dado por las diferentes formas alélicas de los genes, se representa a nivel poblacional o

epidemiológico diferente dependiendo de la etnia o grupo racial que estemos empleando. Para ilustrar esta situación podemos emplear el fenotipo del color de los ojos. Los diferentes alelos estarían dados por los diferentes colores de ojos; por ejemplo: verde, azul y café. Aunque el producto del gen es el mismo (color de ojos), podemos distinguir las diferentes formas alélicas (colores). Estas variantes alélicas se distribuyen de forma diferente dependiendo del grupo racial que estudiemos; por ejemplo, en los países nórdicos la frecuencia del color azul es mucho mayor que en los países orientales. Esta misma situación es aplicable a la mayoría de los genes. A nivel molecular, la única diferencia entre los alelos puede ser la presencia o el cambio en una base nitrogenada.

Si consideramos que algunas de las enfermedades que afectan a los seres humanos se deben a una alteración (mutación) en una base nitrogenada (pb), el poder encontrarla requiere una amplia información de la ordenación y localización precisa de las bases en el genoma humano; en otras palabras, el “mapa del genoma humano” (véase cap. VIII). Cabe mencionar que esta empresa es el gran proyecto de la ciencia de nuestros días, y que su financiamiento ha sido equivalente al que se gastó para poner al primer hombre en la Luna.

La constitución genética o genotipo se refleja de diferentes maneras en los seres vivos, tanto en proteínas que es posible identificar en el laboratorio como en ciertas características que podemos ver o medir (color de pelo o talla). Otra de las expresiones del genotipo y quizá la más compleja es el comportamiento. A la expresión del genotipo se le llama *fenotipo*; por tanto, si queremos estudiar las bases genéticas de una conducta, como la depresión, nos referimos a ella como el fenotipo depresión.

Desde el punto de vista práctico, en el área de la genética de la conducta humana resulta menos difícil tratar de estudiar la influencia de los genes si partimos de los fenotipos anormales (enfermedades de la conducta). En cambio, si estudiamos los normales, la variabilidad humana para la definición de la normalidad nos pone serias dificultades metodológicas.

Por otro lado, los factores psicológicos no están en conflicto con el entendimiento biológico de la conducta, y por lo tanto de la enfermedad mental. Además, no ha sido demostrado hasta ahora que individuos expuestos a una particular y significativa experiencia psicológica desarrollen como consecuencia, y en su mayoría, trastornos psiquiátricos específicos. De hecho, sólo una minoría de los individuos desarrollan estos padecimientos.

La explicación propuesta para este fenómeno es la presencia de varios

umbrales de vulnerabilidad o diátesis. Frecuentemente estas predisposiciones se han postulado como el resultado de la interacción de diversos factores biológicos y algunos desencadenantes ambientales.

Para ilustrar esta situación, el ejemplo de una enfermedad como la aterosclerosis coronaria es de utilidad. Algunos síntomas de isquemia miocárdica son precipitados por emociones y actividad física. Pero nadie duda que la enfermedad coronaria sea un fenómeno biológico y que tratar de entender los factores genéticos y epigenéticos que conducen a esta vulnerabilidad diferencial sea la estrategia más promisorio en la investigación de una intervención realmente efectiva. Esta misma estrategia conceptual resulta aplicable en enfermedades como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo, la depresión, etcétera.

La psiquiatría, como rama de la medicina, debe estar basada en la moderna ciencia biológica, la cual incluye una visión muy amplia de la vida humana, y de esta manera tiene que considerar las experiencias mentales dentro de un marco evolucionario que pone el adecuado énfasis en los ambientes individual, social, cultural y físico.

Las principales aportaciones para el entendimiento de la conducta humana probablemente surgirán de identificar los genes que provocan conductas patológicas, donde por lo menos existe algún consenso en la clasificación y definición de las mismas.

Al descubrir la naturaleza de la mala función de estos genes, será más fácil examinar cuál es la función normal de los mismos. Por ejemplo: si existe una mutación en un gen hipotético y el resultado es el fenotipo esquizofrenia, la pregunta inmediata sería: ¿cuál es la función normal de este gen que cuando se altera su estructura, y por lo tanto su producto, provoca el fenotipo llamado esquizofrenia?

Con el objeto de identificar los genes que causan patologías, los investigadores de la genética de la conducta humana han desarrollado una serie de metodologías (estudios de familias, de gemelos, de sujetos dados en adopción, del modo de transmisión genética y de mapeo genético) que discutiremos a continuación (cuadro IX.1).

CUADRO IX.1. *Principales métodos de investigación en genética psiquiátrica*

-
- + Estudios en familias
 - + Estudios en gemelos
 - + Estudios en sujetos dados en adopción

- + Estudios del modo de transmisión genética
- + Estudios de mapeo genético

ESTUDIOS EN FAMILIAS

La naturaleza familiar de las enfermedades mentales ha sido reconocida desde tiempos remotos. En las descripciones de Kraepelin y Freud se hacía mención a la transmisión familiar de algunas patologías. Ahora bien, no todo lo que se agrega en las familias es genético. ¿Cómo delimitamos entonces las fronteras entre lo innato y lo adquirido? Esta pregunta plantea uno de los problemas de más difícil solución en esta área. Dar una respuesta a tan complicada y trascendente pregunta ha sido el interés de varias generaciones de científicos.

La primera estrategia utilizada ha sido la de los estudios en familias. Estos estudios consisten en comparar la frecuencia con que parientes de pacientes con enfermedades psiquiátricas presentan a su vez las mismas patologías. Si esta frecuencia es mayor a la esperada, en comparación con las tasas de frecuencia de estas enfermedades para la población general, entonces se concluye que la enfermedad es familiar.

Los estudios en familias han arrojado datos que demuestran una agregación mayor para varias enfermedades psiquiátricas en los parientes de los probandos, en contraste a lo esperado para la población general (los probandos son aquellos sujetos que padecen la enfermedad y por medio de quienes la familia es captada para su estudio). Con base en los estudios de probandos que padecen diversas patologías psiquiátricas se han podido hacer algunas estimaciones generales de los riesgos de recurrencia a familiares. Por ejemplo: para la esquizofrenia, los familiares de primer grado tienen un riesgo de 8.1% de padecer la enfermedad comparado con 1% que es el riesgo para la población general. Otras cifras de riesgo que se han estimado se muestran en el cuadro IX.2.

CUADRO IX.2

<i>Enfermedad</i>	<i>Riesgo en familiares de primer grado (% promedio)</i>
Alzheimer	41
Alcoholismo	3 a 50
Crisis de angustia	27
Tourette-tics-obsesivo	35

Esquizofrenia	8 a 15
Trastorno bipolar	10 a 15
Autismo	2 a 6

(Tomado de las referencias 15, 47, 60, 65, 66 y 68.)

Por otro lado, diversos autores han establecido que los subtipos de patología psiquiátrica con antecedentes familiares tienen una menor edad de inicio, mayor frecuencia de alteraciones neurológicas tanto fisiológicas como estructurales (mayor severidad) y diferencias sutiles en cuanto a la presentación de los cuadros clínicos (35, 37, 58, 64), aunque estos hallazgos son hasta el momento controversiales (36, 37, 38, 48).

Otro de los problemas que presentan los estudios familiares, y en general los otros tipos de estudios genético-psiquiátricos, es la comorbilidad que existe en los probandos y sus familiares. Por ejemplo, con el alcoholismo tanto en los probandos como en sus familiares se ha reportado la presencia de otros diagnósticos concomitantes como abuso de otras drogas (opiáceos), personalidad antisocial, trastorno fronterizo de personalidad y trastorno por déficit de atención (42, 43, 44, 62, 70). Este hecho genera la pregunta de qué tan extenso vamos a considerar al fenotipo de estudio; si por un lado se toma una posición estricta y únicamente se considera al fenotipo de la enfermedad en un solo diagnóstico, la patología concomitante sería la manifestación de otro genotipo (heterogeneidad genética) o el producto de otra etiología no genética. Ahora bien, en una posición más flexible donde a diversas patologías se les considere como diferentes variantes fenotípicas, pero que son el producto del mismo genotipo, corremos el riesgo de sobrestimar la manifestación real del genotipo en estudio.

Se han propuesto taxonomías clínicas basadas en los antecedentes familiares, pero que hasta el momento únicamente se consideran elucubrativas; por ejemplo: dada la agregación familiar de trastornos afectivos en esquizofrenia se ha sugerido que si se reportan pacientes bipolares en la historia familiar de un sujeto que cumple con los criterios del DSM-III para esquizofrenia, este diagnóstico debe ponerse en duda (35).

Otra clasificación con base en la historia familiar y algunas características de personalidad se ha propuesto para el alcoholismo. Los alcohólicos con antecedentes familiares tienden a poseer una mayor cantidad de problemas relacionados con el alcohol, mayor cantidad de problemas durante la infancia y una edad de inicio al beber menor que la de los alcohólicos sin antecedentes familiares (20, 25).

También se ha estudiado en los familiares de los probandos una serie de marcadores biológicos que con frecuencia se han valorado en pacientes psiquiátricos. Entre éstos los principales son: los potenciales evocados (PE), que se definen como la reacción de actividad eléctrica cerebral, medida por el electroencefalograma (EEG), a un estímulo sensorial de cualquier modalidad (auditivo, visual o somato-sensorial). La actividad de los PE p300 tiene un decremento en sujetos con alcoholismo y sus hijos, al igual que en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (49, 52).

Otro marcador electrofisiológico que es necesario mencionar es el estudio de los movimientos lentos de rastreo ocular (MLRO) cuando un individuo observa oscilar un péndulo. Los esquizofrénicos y otros pacientes psicóticos se desvían de este modelo presentando diversos cambios en la velocidad, llegando el ojo a detenerse completamente y resultando en un modelo irregular. Esta alteración se ha encontrado en 45% de los familiares de primer grado de esquizofrénicos comparado con 10% detectado en parientes de pacientes no esquizofrénicos (67).

Otro tipo de estudios, como el de Cannon y colaboradores (1989), reportaron que las anomalías del vermis cerebelar y el ensanchamiento de las fisuras de Silvio y las interhemisféricas encontradas por medio de la TAC en pacientes esquizofrénicos se relacionaron de manera significativa con el riesgo genético para esquizofrenia. El alargamiento de los ventrículos laterales y el tercero se relacionó con complicaciones del embarazo y el parto, pero únicamente en aquellos pacientes con riesgo genético elevado.

Existe un caso particular en la psiquiatría que ha resultado muy difícil de analizar en los estudios en familias; es el de la elección de pareja por parte de los pacientes psiquiátricos. Se ha demostrado que los pacientes psiquiátricos se casan con mayor frecuencia entre personas también con patología psiquiátrica, con base en las tasas de prevalencia de las enfermedades mentales (54). Este fenómeno hace que la agregación familiar se aumente y se distorsionen los efectos que son debidos a las influencias genéticas.

Ahora veamos el fenómeno anterior aunado a otra serie de dificultades metodológicas; por ejemplo, al comparar los estudios de la conducta humana con los estudios en animales encontramos, en primer lugar, la falta de control sobre los efectos del medio ambiente, lo que no sucede con los animales de experimentación; en segundo lugar, los experimentos de cruza, los cuales generan información muy importante en cuanto a la transmisión genética, pero que debido a razones obvias no se pueden llevar a cabo en humanos. Además, la recolección de la información a partir de los integrantes de la

familia es mucho más difícil por las características propias de los pacientes y la limitante en cuanto al número de generaciones que se pueden analizar mediante información confiable. No obstante, se han diseñado ingeniosas estrategias para sobrellevar algunas de estas dificultades, como los estudios en gemelos y en sujetos dados en adopción.

ESTUDIOS EN GEMELOS

Sabemos que varias de las enfermedades mentales ocurren en las familias; aquí lo que cabría preguntar es qué tanto de los fenotipos psiquiátricos son evidencia de la acción de los genes. Una de las estrategias diseñadas para este propósito son los estudios en gemelos. Esta metodología consiste en comparar la concordancia diagnóstica entre los gemelos monocigóticos (MC) (genéticamente iguales) y la concordancia diagnóstica entre los gemelos dicigóticos (DC) (quienes comparten 50% de su genoma). De esta manera, si una enfermedad es completamente genética lo esperado es 100% de concordancia entre los MC y 50% entre los DC, es decir, una concordancia entre MC dos veces mayor a la de los DC.

Los estudios en gemelos permiten estimar el coeficiente de heredabilidad, el cual se define como la varianza del fenotipo dada por el genotipo. De esta manera, al revisar la bibliografía encontramos que los estudios concluyen en general que cierta enfermedad o cierta característica, como por ejemplo el coeficiente intelectual (CI), tiene una proporción genética de 70% (10); en otras palabras, el fenotipo CI va a quedar determinado en su mayoría por influencias puramente genéticas y 30% de su variabilidad explicado por factores medioambientales. En este sentido las influencias del ambiente en el genotipo se han dividido principalmente en dos categorías: los factores ambientales compartidos y los factores no compartidos. Los primeros se refieren a aquellos que experimentaron ambos gemelos como consecuencia de ser criados juntos. En cambio, los segundos son experiencias específicas a los individuos. En el caso de variables como el CI y el tipo de personalidad se ha observado que en la varianza del fenotipo no explicada por los genes, los factores compartidos tienen poca influencia, contrario a las teorías de la “socialización” expuestas por muchos psicólogos.

Las diferencias individuales entre los integrantes de una familia son generalmente mucho mayores a las predecibles de acuerdo con la teoría de la socialización. Por otro lado, la búsqueda de variables que expliquen las influencias de los factores medioambientales ha dado pocos resultados. Uno de los problemas pudiera ser que las variables que se han buscado se encuentran ya en una etapa de desarrollo muy avanzada. En este sentido se ha

observado que niveles neonatales de hormonas esteroideas se correlacionan con variables de conducta medidas posteriormente. Éste es un factor no compartido en el ambiente uterino y es una causa de variación no genética en cuanto a los niveles de hormona que explica las diferencias entre pares de gemelos.

Kendler (39) revisa las principales hipótesis de transmisión hereditaria de la conducta. Éstas son de dos tipos principales; en primer lugar, la *transmisión cultural directa* en la que un mismo modelo de conducta o un fenotipo conductual específico se repite de igual manera en los hijos y en los padres a lo largo de las generaciones; por ejemplo, padres inteligentes tienen hijos inteligentes. En segundo lugar, la *transmisión cultural indirecta* postulada a partir de algunas teorías que proponen que ciertas conductas o síntomas psiquiátricos generan en la descendencia conductas diferentes; por ejemplo, conductas intrusivas de los padres generan esquizofrenia (madre esquizofrenizante). En este trabajo el autor demuestra, mediante un complicado análisis estadístico basado en la información de estudios familiares y en gemelos, que el modelo de transmisión cultural indirecta de la enfermedad es poco probable, en contraste con el modelo de transmisión cultural directa, aunque este último se sobrepone con los modelos genéticos. Finalmente concluye, con base en los resultados de otros autores, que lo que se ha demostrado para la agregación familiar de conductas, particularmente en la esquizofrenia, es en buena parte debido al efecto de los genes. Por otro lado, otro grupo de investigadores, al estudiar a los hijos de gemelos idénticos, quienes genéticamente serían hermanos o medios hermanos entre sí puesto que la información genética de los padres es la misma, han corroborado la importancia de los genes en la conducta. Así, tenemos el trabajo de Gottesman y colaboradores (27), quienes estudiaron a los hijos de gemelos con esquizofrenia, tanto monocigóticos como dicigóticos, e informaron que el riesgo de morbilidad para gemelos MC es 16.8% y 17.4% para los hijos del cogemelo normal. Por otro lado, en los hijos de los gemelos DC afectados, el riesgo es de 17.4% y en los hijos de sus cogemelos sanos de 2.1 por ciento.

De la misma manera que en los estudios familiares, en los estudios en gemelos se han observado diferencias clínicas en la presentación de la sintomatología dependientes de la influencia genética. Éste es el caso de los esquizofrénicos que provenían de gemelos monocigóticos concordantes para el diagnóstico, quienes manifestaban un mayor número de síntomas negativos, pobre ajuste premórbido, menor cantidad de síntomas paranoides y edades de inicio más tempranas que los gemelos discordantes para el

diagnóstico (18). Otro estudio (39) advirtió que la susceptibilidad en las mujeres de padecer depresión mayor o trastorno por ansiedad generalizada se encuentra bajo la influencia de los mismos factores genéticos. De esta manera, el hecho de que una mujer desarrolle cualesquiera de las patologías mencionadas va a ser el resultado de sus experiencias ambientales.

Los resultados en términos generales de los estudios en gemelos para las enfermedades psiquiátricas son que existe entre los MC una mayor concordancia diagnóstica que entre los DC; esto es prueba de la influencia genética (cuadro IX.3). Sin embargo, a pesar de que se conserva la proporción del doble de concordancia entre MC y DC, las cifras no son lo esperado de 100 vs. 50. Esta disparidad tal vez se debe a que son analizadas conjuntamente tanto las formas genéticas como las no genéticas, y ya que las formas genéticas de los trastornos mentales todavía no se pueden distinguir con claridad de las formas no genéticas, es difícil la corrección de este factor.

ESTUDIOS EN SUJETOS DADOS EN ADOPCIÓN

Los estudios en sujetos dados en adopción consisten en establecer las concordancias diagnósticas entre los probandos dados en adopción y sus padres, tanto los biológicos como los adoptivos. Esta metodología resulta muy difícil de llevarse a cabo, en especial en los países que no cuentan con magníficos registros civiles de sus habitantes, y es por esto que su práctica ha estado restringida a pocos sitios que cuentan con estas características. Dos enfermedades son las que principalmente se han estudiado por esta metodología, la esquizofrenia y el alcoholismo.

Gottesman y colaboradores (26) revisaron los resultados de los estudios de adopción de Rosenthal y Kethy, así como otros más recientes, y concluyen que en términos generales la evidencia señala que la frecuencia de esquizofrenia y de los padecimientos del espectro esquizofrénico (en especial el trastorno esquizofreniforme) se encuentra más elevada en los familiares biológicos que en los grupos control. Otro dato interesante es la frecuencia de hasta 46.3% de esquizofrenia encontrada en los estudios de los hijos con ambos padres esquizofrénicos (cuadro IX.3).

CUADRO IX.3. *Estudios de genética psiquiátrica en gemelos*

<i>Enfermedad</i>	<i>Concordancia MC (%)</i>	<i>Concordancia DC (%)</i>
Alzheimer	45	16
Alcoholismo	54	29

Crisis de angustia	59	25
Tourette-tics-obsesivo	77	23
Esquizofrenia	69	15
Trastorno bipolar	62	17
Autismo	64	9

(Tomado de las referencias 60, 65, 66 y 68.)

Para el caso del alcoholismo existen tres estudios muy reconocidos: en el primero, Goodwin y colaboradores (22) utilizaron la información del registro de adopción danés y compararon 78 sujetos masculinos que sirvieron como control con 55 sujetos del mismo sexo que habían sido separados de sus padres biológicos durante los primeros meses de vida, y cuando menos uno de los padres había recibido el diagnóstico de alcoholismo. Los resultados sugirieron un componente genético del alcoholismo. En el grupo control, sólo cinco sujetos recibieron el diagnóstico de alcoholismo, comparados con 18 del grupo con padres biológicos con alcoholismo.

En el segundo estudio, Goodwin y colaboradores (23) compararon 30 hijos de 19 alcohólicos criados por el padre biológico alcohólico con 20 de sus hermanos que habían sido dados en adopción antes de cumplir los seis años. Cinco hombres en cada grupo fueron alcohólicos, lo que significa que el porcentaje fue mayor en el grupo de los adoptados. También, si uno de los hermanos era alcohólico, se presentó una tendencia para que el otro del mismo sexo también lo fuera, y esto se relacionó con la intensidad de la enfermedad del padre biológico.

En el tercer estudio, de Bohman y colaboradores (9), se utilizó el registro de adopción sueco, y se realizaron comparaciones similares a las de los estudios anteriores. En este trabajo se reprodujeron también los hallazgos anteriores, encontrando una asociación entre el abuso del alcohol en los padres biológicos y sus hijos dados en adopción. En un nuevo análisis de estos datos, Bohman (8) estudió la herencia materna en 913 mujeres suecas adoptadas. Las hijas de madres alcohólicas tenían una probabilidad tres veces mayor de ser alcohólicas. Otro hallazgo que llama la atención en este estudio es que los padres biológicos con alcoholismo severo y problemas de criminalidad frecuentemente tuvieron hijas que abusaban del alcohol. En cambio, los padres con abuso moderado del alcohol, sin criminalidad, no presentaban este exceso de hijas alcohólicas.

Con base en estos resultados los autores propusieron que hay dos tipos de

alcoholismo: el primero sólo se expresa en ciertos ambientes y afecta por igual a hombres y mujeres. Este tipo de alcoholismo no está vinculado con criminalidad. Para su expresión se requiere tanto del factor genético como del ambiental, y de no estar presente alguno de estos elementos, el riesgo es menor al de la población general. En cambio, si los dos elementos están presentes, el riesgo es de dos veces el de la población general. En el segundo tipo, los padres biológicos tienen un inicio más temprano y problemas de criminalidad. El riesgo para los hijos que han sido dados en adopción es nueve veces el de la población general y no depende de la presencia de factores ambientales.

Es importante señalar que existe un problema relevante en los estudios tanto en gemelos no adoptados como en los dados en adopción; en el momento de establecer las concordancias tenemos la superposición con otros diagnósticos como el abuso de otras sustancias o bien algunos trastornos de personalidad (44, 70), quedando la interrogante: ¿es la misma entidad diagnóstica o son problemas diferentes? A esta pregunta es muy difícil darle una respuesta adecuada en el momento actual, incluso ha generado una posición curiosa en que los genetistas esperan mejores clasificaciones diagnósticas por parte de los psiquiatras y éstos esperan hacer una mejor taxonomía clínica con los hallazgos de la genética.

ESTUDIOS DEL MODO DE TRANSMISIÓN GENÉTICA

Las enfermedades genéticas se heredan siguiendo los modelos de la herencia mendeliana. Estas formas de transmisión de las enfermedades genéticas se encuadran en cuatro grandes grupos: la herencia autosómica dominante (riesgo de transmisión de 50% por nacimiento), la autosómica recesiva (riesgo de transmisión de 25% por nacimiento), la ligada al cromosoma X (todos los varones que heredan el gen mutado están afectados y la mitad de las mujeres son portadoras), y la multifactorial (poligénica e influencias medioambientales).

¿Cómo saber si las enfermedades mentales obedecen a lo esperado por las leyes de la herencia mendeliana? La contestación a esta pregunta se puede resolver estadísticamente por medio del análisis de segregación. A través de estos cálculos se han sugerido tres variedades genéticas de la esquizofrenia (dominante, recesiva y multifactorial) (4, 45, 61), dos variedades del trastorno bipolar (autosómico y ligado al X) (19, 46), una herencia de tipo dominante para el trastorno de pánico (56), para el trastorno obsesivo-compulsivo (49) y para el Alzheimer presenil (66), y finalmente una variedad recesiva para el autismo (65).

Este tipo de análisis ha sido poco utilizado para el alcoholismo. En nuestro conocimiento tenemos el informe de Goodwin (24), quien sugiere una transmisión de tipo multifactorial. Este tipo de herencia en comparación con la tradicional mendeliana o de gen único implica a grupos de genes o poligenes, junto con la acción de factores medioambientales precipitantes. Otra hipótesis de transmisión genética es la ligada al sexo o al cromosoma X, sustentada por el trabajo de Cruz-Coke y Varela (16), en donde había sido asociado el alcoholismo a la ceguera al color (se sabe que en esta enfermedad la mutación está en el cromosoma X).

Esta evidencia no se ha podido sustentar en estudios posteriores e incluso se han generado datos contrarios a los esperados para la herencia ligada al sexo (9). Existe un estudio del efecto principal de un gen único para la predisposición de un subtipo de alcoholismo caracterizado por abuso de alcohol y conducta antisocial de inicio en la adolescencia, sin embargo, sólo parece representar a menos de la mitad de los pacientes hospitalizados (12).

Encontrar diversos modelos de herencia para las mismas patologías habla también del fenómeno de heterogeneidad genética, en donde se dan formas clínicas que aparentemente son iguales; por lo tanto denominamos a este fenotipo “alcoholismo, autismo o bien esquizofrenia”, que son causadas por diferentes mutaciones, en diferentes *loci*, aunadas a la presencia de fenocopias (formas no genéticas de la enfermedad, pero muy similares clínicamente).

Los anteriores conocimientos han sido explotados reiteradamente, y es probable que casi hasta su agotamiento, desde el inicio de la genética hasta el momento actual.

Es en la década de los ochenta, con el surgimiento de la biología molecular aplicada a la investigación clínica, cuando aparecen esperanzas sobre un nuevo conocimiento.

ESTUDIOS DE MAPEO GENÉTICO

La década de los ochenta ha sido testigo de la explosión de la biología molecular dentro del campo de la clínica médica. Este significativo hecho ha generado una gran cantidad de conocimientos fundamentales en la etiopatogenia de un número importante de enfermedades.

Como ejemplo basta mencionar el caso de la fibrosis quística. Gracias a este desarrollo teórico-tecnológico sabemos que la base molecular de esta enfermedad se encuentra en los canales de cloro del epitelio pulmonar. Otro ejemplo es la distrofia muscular tipo Duchene, que hasta hace pocos años se mencionaba en los libros médicos como de etiología desconocida. Ahora

sabemos que esta enfermedad es causada por una mutación en el cromosoma X, en un gen que codifica para una nueva proteína llamada distrofina.

La genética de la actualidad es la llamada genética reversa, la cual hace posible iniciar la búsqueda de las mutaciones directamente en los genes y no a través de sus productos como era la forma tradicional. De este modo es posible iniciar la investigación del defecto genético a través del mapeo cromosómico de los genes implicados en la susceptibilidad de las diversas enfermedades mentales, y una vez localizados, clonarlos y estudiar sus productos con el consecuente mejor entendimiento de la etiología que repercutirá en el diseño de mejores herramientas terapéuticas.

La biología molecular en psiquiatría ha abierto un nuevo camino para tratar de desentrañar la etiología bioquímico-molecular por medio de la localización cromosómica de los genes causantes de los subtipos “puramente genéticos” de enfermedades mentales.

El método de enlace génico ha demostrado ser una excelente herramienta para poder localizar los genes de un gran número de enfermedades mendelianas. Este método es una mezcla de clínica taxonómica, epidemiología genética y biología molecular.

Una característica particular de esta estrategia es la de ser especialmente útil en aquellas enfermedades de las cuales existe poco o ningún conocimiento de su etiopatogenia.

La idea fundamental de los estudios de enlace génico es analizar la *cosegregación* (herencia conjunta de dos genes en una misma familia) de una enfermedad con un marcador polimórfico. La evidencia estadística del enlace génico es el *índice lod*. Este término proviene del “logaritmo de las probabilidades” (*log of the odds*). El principio de este análisis está fundamentado en la recombinación entre los genes al momento de la división meiótica. En el momento de la recombinación genética, si dos genes se encuentran físicamente situados muy cerca uno del otro en el mismo cromosoma, lo probable es que no se recombinen entre ellos y que se transmitan juntos. Sin embargo, si existe distancia física entre ellos aumentan las posibilidades de que alguno se recombine y se transmitan de manera independiente. Es así que la recombinación entre genes depende directamente de la distancia entre los mismos. El índice lod se obtiene a partir de la división de dos probabilidades. Por un lado, en el numerador, la probabilidad de la familia en estudio bajo distintas estimaciones de la *frecuencia de recombinación* (medida indirecta de la distancia entre los genes). Dichas estimaciones serían menores a las que se esperaría encontrar en el caso de que

hubiera enlace (<0.5). La otra probabilidad, la del denominador, sería la de la misma familia bajo segregación independiente, es decir, a una frecuencia de recombinación de 0.5 o mayor. De tal modo que si la posibilidad del numerador (estimación de que el gen marcador y el de la enfermedad se transmitan en enlace) es mayor a la del denominador (posibilidad de que el gen marcador y el de la enfermedad en la familia se transmitan de manera independiente, es decir, recombinándose), entonces el resultado habla en favor de la primera opción, de que el gen marcador y el de la enfermedad se encuentren muy cercanos entre sí. A este resultado se le calcula el logaritmo base 10, lo que permite sumar los resultados obtenidos en distintas familias.

El comité del mapeo del genoma humano ha establecido ciertos requisitos que tienen que ser cubiertos para poder asignar un *locus* determinado a un gen. Éstos son la evidencia significativa de enlace ($\text{lod}>3$), y la replicación de este resultado encontrado por dos laboratorios distintos y de manera independiente.

Egeland y colaboradores (19) publicaron un estudio en el que reportaban enlace génico entre el supuesto gen del trastorno bipolar y dos marcadores de ADN (el gen de la insulina *INS* y un oncogen *HRAS*), ambos en el brazo corto del cromosoma 11. Con este estudio se inició propiamente la genética molecular psiquiátrica. Sin embargo, al mismo tiempo se publicó un estudio en otras familias de pacientes bipolares (Hodgkinson y colaboradores) (30) y poco después otro más (17) donde no se reprodujeron estos resultados, utilizando los mismos marcadores polimórficos de ADN. Estos resultados opuestos se interpretaron como heterogeneidad genética, es decir, que enfermedades fenotípicamente iguales son causadas por diferentes mutaciones.

Kelsoe y colaboradores (34) publicaron un estudio de revaloración del trabajo realizado por Egeland, en el cual se agrega un mayor número de familiares, tanto sanos como afectados, lo mismo que dos sujetos anteriormente clasificados como sanos y que desarrollaron para la segunda valoración la enfermedad, hicieron que el índice lod después de haber sido altamente significativo perdiera validez estadística.

Al mismo tiempo que ocurrían estos sucesos en el cromosoma 11, Mendlewicz (46), usando los marcadores *CB* y *G6PD* en el brazo largo del cromosoma X, y Baron (3), usando los mismos marcadores, encontraron índices lod superiores a tres en ambos casos, cumpliendo con los criterios de asignación de una enfermedad a un *locus* en el genoma. Sin embargo, otros grupos de investigadores como Berretini y colaboradores (6) no han sido

capaces de replicar estos resultados utilizando familias con los mismos modelos de herencia (ligada al X), lo mismo que diversos marcadores cromosómicos a las áreas del genoma referidas. Esto se ha interpretado nuevamente como probable heterogeneidad genética, es decir, que a pesar de presentar fenotipos clínicamente idénticos y con modelos de herencia similares, la enfermedad no es causada por el mismo gen.

La presencia de alteraciones cromosómicas concomitantemente con ciertos trastornos psiquiátricos ha proporcionado buenas pistas sobre cuáles pudieran ser los sitios más adecuados para empezar la búsqueda de los genes en cuestión. Tal es el caso de la esquizofrenia, cuyos estudios de mapeo surgieron después de un hallazgo citogenético que advirtió de una alteración en el cromosoma 5 que cosegregaba con la enfermedad, por lo que se procedió a llevar el mapeo con marcadores de ADN en esta región. Se encontró evidencia significativa de enlace en un grupo de familias europeas. Un dato interesante es que la fuerza estadística del enlace varió dependiendo de qué tan amplia fue la definición del fenotipo empleada, pero hasta el momento y después de una gran cantidad de estudios similares no ha sido posible reproducir estos hallazgos por ningún otro grupo de investigación. En otras enfermedades neuropsiquiátricas como el Alzheimer presenil y la corea de Huntington tenemos evidencia definitiva de sus *loci* (cromosomas 21 y 4 respectivamente) (28, 66) y para algunas familias es factible incluso el diagnóstico prenatal de estas enfermedades que se manifiestan hasta la cuarta y quinta décadas de la vida.

Otra metodología que parece ser promisoría son los estudios de asociación de alelos específicos a la enfermedad. La información obtenida mediante estos estudios también resulta útil para poder encontrar genes candidatos para los estudios de mapeo en familias. A diferencia de los estudios de enlace génico, esta metodología estudia la presencia de alelos en casos y controles y no la segregación de los alelos a través de las familias.

Para el alcoholismo existen resultados positivos de asociación para dos genes. En el gen que codifica para colágeno tipo 1 (el tipo más incrementado en fibrosis densa) uno de sus alelos (COL1alfa-2) se presenta más frecuentemente en individuos alcohólicos con cirrosis que en alcohólicos sin cirrosis (69). El otro gen con el que se ha encontrado una asociación es el alelo A1 del receptor D2 a dopamina (7). Este estudio se realizó en cerebros de 70 pacientes, alcohólicos y no alcohólicos. La presencia del alelo A1 clasificó adecuadamente a 77% de los alcohólicos y su ausencia clasificó a 72% de los no alcohólicos. También este mismo grupo encontró una disminución en la

constante de afinidad para este receptor dependiente de la presencia del alelo A1 (53). Esta asociación se corroboró por otro grupo (55), pero únicamente cuando los pacientes alcohólicos habían presentado complicaciones médicas. Recientemente, Comings y colaboradores (14) encontraron que la mayor prevalencia de este alelo no era exclusiva del alcoholismo puesto que también estaba presente en otros trastornos psiquiátricos como Gill's de la Tourette, autismo y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En vista de estos estudios se ha sugerido que las conductas apetitivas hacia el alcohol pudieran implicar los sistemas dopaminérgicos, aunque el papel de este gen es secundario o modificador, ya que no se ha informado de resultados positivos en cuanto a *linkage* o enlace génico.

En el momento actual se están llevando a cabo estudios de asociación con niños superdotados. Particularmente en éste se están analizando un poco más de 100 sondas genómicas de genes relevantes en el funcionamiento del sistema nervioso central (1). El objetivo es determinar si existen haplotipos particulares (arreglos específicos de grupos de alelos) que se encuentren presentes con mayor frecuencia en estos sujetos y establecer de una manera más precisa la base genética molecular de la inteligencia. De los problemas serios que se muestran en el mapeo de las enfermedades psiquiátricas, en primer lugar pudiera señalarse la elevada frecuencia de este tipo de patología en la población general, lo que se traduce en un alto número de fenocopias (formas no genéticas de la enfermedad). En siguiente término, modelos poco claros de herencia, problemas en la definición del fenotipo, heterogeneidad genética y ausencia de marcadores biológicos altamente específicos a los diagnósticos, que hacen la tarea mucho más difícil y probablemente fuera del alcance de las metodologías vigentes.

Las estrategias que se están empleando en el presente para tratar de solucionar estos problemas son:

1) Análisis de pares de familiares y pares de hermanos afectados, donde se necesitan muestras considerables (mayores a 60 casos), y probablemente la mejor alternativa para su realización sean los estudios multinacionales.

2) El análisis de la transmisión de las enfermedades psiquiátricas bajo modelos más complejos de herencia como enlace génico (*linkage*) con dos *locus* principales, o genes modificadores en otros cromosomas.

3) Los estudios de asociación pueden también constituir una herramienta interesante, sobre todo en la búsqueda de genes candidatos.

4) Desde el punto de vista molecular, lo que parece ser más promisorio es

la detección de nuevos polimorfismos moleculares generados con la máquina llamada *reactor en cadena de la polimerasa* (RCP), utilizando secuencias de nucleótidos repetitivos del genoma. Este tipo de material genético hace posible generar sondas con mucho mayor poder polimórfico que los tradicionales polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR). Además, la tecnología de RCP permite analizar mayor cantidad de sujetos en un menor tiempo que el empleado con el método de Southern Blott para los PLFR.

Descubrir la localización en el genoma y posteriormente conocer la naturaleza de la mala función de los genes que causan patología mental hará más fácil examinar cuál es la función normal de los mismos. Por ejemplo: si existe una mutación en un gen y el resultado es el fenotipo esquizofrenia, la pregunta inmediata sería: ¿cuál es la función normal de este gen que cuando se altera su estructura y por lo tanto su producto o acción desencadena el fenotipo llamado esquizofrenia? De este modo los resultados de estas investigaciones traerán como consecuencia un conocimiento por demás interesante de la naturaleza humana.

GENÉTICA Y PSICOFARMACOLOGÍA

Los nuevos antidepresivos como la fluoxetina actúan principalmente en el sistema serotoninérgico mientras los tradicionales antidepresivos tricíclicos lo hacen en los sistemas adrenérgicos. El hecho de que medicamentos que operan en sistemas diferentes lleguen a resultados similares genera la hipótesis sobre si existe una vía bioquímica final común para la depresión (2). Esta vía pudiera radicar en cambios estructurales y bioquímicos a largo plazo o bien en los genes. En los cambios a largo plazo el estrés parece ser un factor importante. Personas que han estado sujetas a situaciones de tensión crónicas responden por medio de la secreción de glucocorticoides, siendo éstos uno de los indicadores biológicos ya conocidos en la depresión. El cortisol es un factor probablemente esencial en la exitosa adaptación al estrés, y se piensa que una de sus funciones es la contrarregulación, esto es, mantener a los sistemas de neurotransmisión dentro de límites normales. Hay suficiente evidencia farmacológica de que los tres sistemas (el noradrenérgico, el serotoninérgico y el hormonal) trabajan juntos para modificar la transcripción de ciertos genes.

Por otro lado, el electrochoque parece tener los mismos efectos químicos que los antidepresivos, y se piensa que su acción pudiera ser también mediante la alteración de la transcripción genética. Se ha demostrado en ratas que el tratamiento electroconvulsivo altera la capacidad de respuesta del

proto-oncogene c-fos (31). Estos hallazgos empiezan a construir otra vía de conocimiento mediante la cual podremos saber en el futuro los efectos específicos de fármacos que actúan en los genes de la conducta, o bien pudiera ser posible hacer terapia génica para algunos trastornos de la conducta, modificando la información de nucleótidos mutados, y restaurar el funcionamiento normal. Este tipo de terapia se encuentra ya en estudio para otras enfermedades de la medicina, como el cáncer y la fibrosis quística, en que se logran efectos terapéuticos como disminución del crecimiento tumoral, decremento en las secreciones ya sea mediante el remplazamiento de genes o bien modificando las funciones de éstos.

CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FUTURAS

Hasta hace algunos años era un sentir general entre la comunidad médica identificar a la genética como una pequeña rama de la medicina; en la actualidad, hay quienes llegan a pensar que la medicina es una pequeña rama de la genética.

El desarrollo de diversas metodologías, principalmente la biología molecular, nos ha permitido un gran avance en el conocimiento de la genética de la conducta. Sin embargo, es necesaria una mayor profundidad en nuestro estudio ya sea por la creación de metodologías diferentes o bien derivadas de las que estamos empleando, y que nos permitan adentrarnos de manera más sólida en los motivos biológicos de la conducta humana.

Finalmente, el diagnóstico genético, en ocasiones prenatal, es decir, como la predicción de desarrollar alguna enfermedad psiquiátrica utilizando los estudios de ADN, implica que dado que la mayoría de estas enfermedades son de aparición tardía (a partir de la segunda o tercera década) en el curso de la vida, este vaticinio tiene serias implicaciones en cuanto a la calidad de vida del sujeto, como son: la estigmatización (social-económica, debido a los seguros médicos, oferta de trabajo, etc.), planeación, capacidad reproductiva e incluso en el caso del diagnóstico prenatal trae el difícil dilema ético del aborto de fetos portadores de patología mental. Todos estos factores hacen necesario planear con anticipación las estrategias necesarias para la selección de los sujetos de estudio y las condiciones bajo las cuales tiene que ser impartido el consejo genético-molecular de los trastornos de la conducta, buscando siempre el bienestar biopsicosocial de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aldhous, P. (1992). "The promise and Pitfalls of molecular genetics". *Science* 257: 164-165.

2. Banki, C. (1991). "Serotonin: La Chica de moda in biological psychiatry?" *Biol. Psychiatry* 29: 949-952.
3. Baron, M. y Risch, N. (1987). "The spectrum concept of schizophrenia: evidence for a genetic-environmental continuum". *J. Psychiat. Res.* 21(3): 257-267.
4. Baron, M., Risch, N., Hamburge, R., Mandel, B., Kushner, S., Newman, M., Drumer, D. y Belmaker, R. (1987). "Genetic linkage between X chromosome markers and bipolar affective illness". *Nature* 326: 389-392.
5. Basset, A., McGillivray, B., Jones, B. y Pantzar, T. (1988). "Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia". *Lancet* 9: 799-801.
6. Berretini, W. H., Goldin, L., Gelernter, J., Gejman, P., Gershon, E. y Detera-Waldeigh, S. (1990). "X-chromosome markers and manic depressive illness: rejection of linkage to Xq28 in nine bipolar pedigrees". *Arch. Gen. Psychiatry* 47: 366-373.
7. Blum, K., Noble, E., Sheridan, P., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A., Cohn, B. y Cohn, J. (1990). "Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism". *JAMA* 263: 2055-2060.
8. Bohman, M. (1978). "Some genetic aspects of alcoholism and criminality: a population of adoptees". *Arch. Gen. Psychiatry* 35: 269-276.
9. Bohman, M., Sigvardsson, S. y Cloninger, R. (1981). "Maternal Inheritance of alcohol abuse". *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 965-969.
10. Bouchard, T., Lykken, D., McGue, M., Segal, N. y Tellegen, A. (1990). "Sources of human psychological differences: the Minnesota study of twins reared apart". *Science* 250: 223-250.
11. Cloninger, C., Bohman, M. y Sigvardsson, S. (1981). "Inheritance of alcohol abuse". *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 861-868.
12. Cloninger, C. R. (1987). "Neurogenetic adaptative mechanisms in alcoholism". *Science* 236: 410-416.
13. Cloninger, C. (1990). "Genetic Epidemiology of Alcoholism: observations critical in the design and analysis of linkage studies". En: C. R. Cloninger y H. Begleiter (comps.). *Genetics and Biology of Alcoholism: Banbury Report* 33. Nueva York, NY. Cold Spring Harbor Laboratory Press: 105-133.
14. Comings, D., Comings, B., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacas, B., Levy, D., Smith, M., Borison, R., Evans, D., Klein, D., MacMurray, J., Tosk, J., Sverd, J., Gysin, R. y Flanagan, S. (1991). "The dopamine D2 receptor

locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders". *JAMA* 266: 1793-1800.

15. Cotton, N. (1979). "The familial incidence of alcoholism. A review". *J. Studies of Alcohol*. 40: 89-116.
16. Cruz-Coke, R. y Varela, A. (1966). "Inheritance of alcoholism. Its association with colourblindness". *Lancet* II: 1282-1284.
17. Detera-Waldeigh, S. D., Berretini, W., Goldin, L., Boorman, D., Anderson, S. y Gershon, E. (1987). "Close linkage of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three north american pedigrees". *Nature* 325: 806-808.
18. Dworkin, R., Lenzenweger, M., Moldin, S., Skillings, G. y Levick, S. (1988). "A multidimensional approach to the genetics of schizophrenia". *Am. J. Psychiatry* 145: 1077-1083.
19. Egeland, J. A., Gerhard, D., Pauls, D., Sussex, J., Kidd, K., Allen, C., Hostetter, A. y Houssman, D. (1987). "Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11". *Nature* 325: 783-787.
20. Fletcher, K., Price, D. y Cook, D. (1991). "Problem drinking and family history". *British Journal of Addiction* 86: 1335-1341.
21. Goldin, L., DeLisi, L. y Gershon, E. (1987). "Relationship of HLA to schizophrenia in 10 nuclear families". *Psychiatric Res.* 20: 69-77.
22. Goodwin, D., Schulsinger, F., Hermansen, L., Guze, S. y Winokur, G. (1973). "Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents". *Arch. Gen. Psychiatry* 28: 238-243.
23. Goodwin, D., Schulsinger, F., Moller, N., Hermansen, L., Winokur, G. y Guze, S. (1974). "Drinking problems in adopted and non-adopted sons of alcoholics". *Arch. Gen. Psychiatry* 31: 164-169.
24. Goodwin, D. (1976). *Is alcoholism hereditary*. Nueva York. Oxford University Press.
25. Goodwin, D. (1985). "Alcoholism and Genetics". *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 171-174.
26. Gottesman, I. y Shields, J. (1976). "A critical review of recent adoption, twin and family studies of schizophrenia: behavioral genetics and perspectives". *Schizophrenia bulletin* 2(3): 360-398.
27. Gottesman, I. y Bertelsen, A. (1989). "Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins". *Arch. Gen. Psychiatry* 46: 867-872.
28. Gusella, J., Wexler, N., Conneally, P., Naylor, S., Anderson, M., Tanzi, R., Watkins, P., Ottina, K., Wallace, M., Sakaguchi, A., Young, A., Shoulson, I., Bonilla, E. y Martin, J. (1983). "A

- polimorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease". *Nature* 306: 234-238.
29. Guze, S. (1989). "Biological Psychiatry: is there any other kind?" *Psychological Medicine* 19: 315-323.
 30. Hodgkinson, S., Sherrington, R., Gurling, H., Marchbanks, R., Reeders, S., Mallet, J., McInnis, M., Petursson, H. y Brynjolfsson, J. (1987). "Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression". *Nature* 325: 805-806.
 31. Holden, C. (1991). "Depression: The news isn't depressing". *Science* 254: 1450-1452.
 32. Hrubec, Z. y Omenn, G. (1981). "Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans". *Alcoholism: Clinical and Research* 5(2): 207-215.
 33. Kaij, L. (1960). *Alcoholism in twins*. Stockholm, Sweden. Almqvist & Winskel.
 34. Kelsoe, J., Ginns, E., Egeland, J., Gerhard, D., Goldstein, A., Bale, S., Pauls, D., Long, R., Kidd, K., Conte, G., Housman, D. y Paul, S. (1989). "Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish". *Nature* 342: 238-243.
 35. Kendler, K. y Hays, P. (1982). "Familial and sporadic schizophrenia: a symptomatic, prognostic, and EEG comparison". *Am. J. Psychiatry* 139: 1557-1562.
 36. Kendler, K. y Hays, P. (1983). "Schizophrenia subdivided by the family history of affective disorder. A comparison of symptomatology and course of illness". *Arch. Gen. Psychiatry* 40: 951-955.
 37. Kendler, K., Tsuang, M. y Hays, P. (1987). "Age at onset in schizophrenia. A familial perspective". *Arch. Gen. Psychiatry* 44: 881-890.
 38. Kendler, K., Gruenberg, A. y Tsuang, M. (1988). "A family study of the subtypes of schizophrenia". *Am. J. Psychiatry* 145: 57-62.
 39. Kendler, K. (1988). "Indirect Vertical Cultural Transmission: A model for nongenetic parental influences on the liability to psychiatric illness". *Am. J. Psychiatry* 145: 657-665.
 40. Kennedy, J., Giuffra, L., Moises, H., Cavalli-Sforza, L., Pakstis, H., Kidd, J., Castiglione, C., Wetterberg, L. y Kidd, K. (1988). "Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree". *Nature* 336: 167-170.
 41. Kessler, S. (1976). "Progress and regress in the research on the genetics of schizophrenia". *Schizophrenia bulletin* 2(3): 434-439.

42. Kosten, T., Rounsaville, B. y Merikangas, K. (1991). "Gender differences in the specificity of alcoholism transmission among the relatives of opioid addicts". *J. Nerv. Ment. Dis.* 179: 392-400.
43. Lewis, C., Rice, J. y Helzer, J. (1983). "Alcoholism and antisocial personality". *J. Nervous and Mental Disease* 171 (2): 105-113.
44. Loranger, A. y Tullis, E. (1985). "Family history of alcoholism in borderline personality disorder". *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 153-157.
45. McGue, M., Gottesman, I. y Rao, D. (1986). "The analysis of schizophrenia family data". *Behavior Genetics* 16(1): 75-87.
46. Mendlewicz, J., Sevy, S., Brocas, H., Simon, P., Charon, F., Legros, S. y Vassart, G. (1987). "Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression". *Lancet* 30(1): 1230-1232.
47. Mirin, S. y Weiss, R. (1989). "Genetic Factors in the development of alcoholism". *Psychiatric Annals* 19(5): 239-242.
48. Murray, R., Lewis, S. y Reveley, A. (1985). "Towards an aetiological classification of schizophrenia". *Lancet* 4: 1023-1026.
49. Nicolini, H., Ortega, H. y De la Fuente, J. R. (1988). "Aspectos bioquímicos y etiopatogénicos de la demencia senil tipo Alzheimer". *Acta Psiquiat. Psicol. Amer. Lat.* 34: 343-348.
50. Nicolini, H. (1989). "Los nexos genéticos (*linkage*) de las entidades psiquiátricas". *Salud Mental* 12: 47-51.
51. Nicolini, H., Baxter, L., Hanna, G., Weissbacker, K. y Spence, M. A. (1990). "Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders". *Am. J. Hum. Genet.* sept. supl. 551.
52. Nicolini, H., Mejía, J. M., Merino, J. y Sánchez-DeCarmona, M. (1992). "Estudio del paciente obsesivo-compulsivo en una muestra mexicana". *Salud Mental* 15(4): 14-21.
53. Noble, E. (1991). "Genetic Studies in Alcoholism: CNS functioning and molecular biology". *Psychiatric Annals* 21(4): 215-229.
54. Parnas, J. (1988). "Assortative mating in schizophrenia: Results from the Copenhagen high-risk study". *Psychiatry* 51: 58-64.
55. Parsian, A., Todd, R., Devor, R., O'Malley, K., Suárez, B., Reich, T. y Cloninger, R. (1991). "Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor *locus*. Studies of association and linkage". *Arch. Gen. Psychiatry* 48: 655-663.
56. Pauls, D., Bucher, K., Crowe, R. y Noyes, R. (1980). "A genetic study of panic disorders pedigrees". *Am. J. Hum. Genet.* 32: 639-644.

57. Pauls, D., Cohen, D., Heinbuch, R., Detlor, J. y Kidd, K. (1981). "Familial pattern and transmission of Gilles de La Tourette syndrome and multiple tics". *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 1091-1093.
58. Pauls, D., Towbin, K., Leckman, J., Zahner, G. y Cohen D. (1986). "Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder". *Arch. Gen. Psychiatry* 43: 1180-1182.
59. Pauls, D. y Leckman, J. (1986). "The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission". *N. Eng. J. Med.* 315: 993-997.
60. Pickens, R., Svikis, D., McGue, M., Lykken, D., Heston, L. y Clayton, P. (1991). "Heterogeneity in the inheritance of alcoholism. A study of male and female twins". *Arch. Gen. Psychiatry* 48: 19-28.
61. Risch, N. y Baron, M. (1984). "Segregation analysis of schizophrenia and related disorders". *Am. J. Hum. Genet.* 36: 1039-1059.
62. Rounsaville, B., Kosten, T., Weissman, M., Prusoff, B., Pauls, D., Foley, S. y Merikangas, K. (1991). "Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction". *Arch. Gen. Psychiatry* 48: 33-42.
63. Sherrington, R., Brynjolfsson, J., Petursson, H., Potter, M., Dudleston, K., Barraclough, B., Wasmuth, J., Dobbs, M. y Gurling, H. (1988). "Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5". *Nature* 336: 164-167.
64. Shimizu, A., Kurachi, M., Yamaguchi, N., Torii, H. e Isaki, K. (1988). "Does family history of schizophrenia influence age at onset of schizophrenia?" *Acta Psychiatr. Scand.* 78: 716-719.
65. Smalley, S., Asarnow, R. y Spence, M. A. (1988). "Autism and genetics. A decade of research". *Arch. Gen. Psychiatry* 45: 953-961.
66. St. George-Hyslop, P., Tanzi, R., Polinski, R., Haines, J., Nee, L., Watkins, P., Myers, R., Feldman, R., Pollen, D., Drachman, D., Growdon, J., Bruni, A., Foncin, J., Salmon, D., Frommelt, P., Amaducci, L., Sorbi, S., Piacentini, S., Stewart, G., Hobbs, W., Conneally, P. y Gusella, J. (1987). "The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21". *Science* 235: 885-890.
67. Szymanski, S., Kane, J. y Lieberman, J. (1991). "A selective review of biological markers in schizophrenia". *Schizophrenia Bull.* 17(1): 99-111.
68. Vandenberg, S., Manes, S. y Pauls, D. (1986). *The heredity of behavior disorders in adults and children*. Plenum Medical Book Co. Nueva York.

69. Weiner, F., Eskreis, D., Compton, K., Orrego, H. y Zern, M. (1988). "Haplotype analysis of type I collagen gene and its association with alcoholic cirrhosis in man". *Molecular Aspects of Medicine* 10(2): 159-168.
70. Wood, D., Wender, P. y Reimherr, F. (1983). "The prevalence of attention deficit disorder, residual type, or minimal brain dysfunction, in a population of male alcoholics patients". *Am. J. Psychiatry* 140: 95-98.

X. PSICOFISIOLOGÍA DE LA PERCEPCIÓN

RANULFO ROMO, SALVADOR RUIZ, PATRICIA CRESPO, ANTONIO ZAINOS Y HUGO
MERCHANT

INTRODUCCIÓN

DESDE los años sesenta, la feliz coincidencia de la psicofísica y de la neurofisiología ha facilitado el estudio de la percepción. Mientras la psicofísica permite cuantificar las respuestas perceptuales del individuo en términos de las unidades físicas de los estímulos presentados, la neurofisiología permite el estudio directo de las vías y centros nerviosos supuestamente implicados en la percepción. El resultado de esta asociación es la correlación directa entre los eventos neuronales y las respuestas conductuales en el mismo sujeto. Sin embargo, sólo unos cuantos trabajos han podido investigar directamente los eventos neurales mientras el sujeto realiza una tarea de percepción. Esto se debe básicamente a las dificultades técnicas que el investigador debe resolver antes de poder realizar estas observaciones.

En este ensayo presentamos una serie de resultados que ilustran cómo se estudia la percepción, es decir, la correlación directa entre los eventos psicofísicos y neurofisiológicos. Se describen los procesos de detección, discriminación y categorización de estímulos táctiles en términos de eventos neurales que ocurren en las aferentes cutáneas y en las áreas somestésicas y motoras de la corteza cerebral. Mostraremos que es posible determinar los eventos neurales asociados a la percepción de los estímulos táctiles, desde la periferia hasta los centros cerebrales. Estos procesos deben ocurrir de la misma manera (guardando toda proporción) en los otros canales para la percepción.

REPRESENTACIÓN SENSORIAL

Uno de los problemas más difíciles por resolver en la neurobiología es determinar cómo los estímulos sensoriales son representados en la actividad de los canales periféricos (aferentes primarias) y en los agregados de neuronas del sistema nervioso central (núcleos y áreas cerebrales). Este planteamiento es fundamental para entender no solamente la neurobiología de la percepción (22) sino también de la memoria, el aprendizaje y la conducta motora voluntaria (fig. x.1). En este sentido se ha logrado un progreso considerable desde que Adrian registró los potenciales de acción de los nervios cutáneos de la rana y observó descargas asociadas a la estimulación de la piel (1). Estaba implícito en esa observación que los impulsos provocados por los estímulos

somestésicos transmiten información al sistema nervioso central acerca de las propiedades físicas del estímulo, y que esta actividad podría ser considerada como el material primario para la sensación. Los trabajos pioneros de Bard, Marshall, Rose, Mountcastle y Woosley con el método de los potenciales provocados revelaron que en la corteza cerebral y en el tálamo existe una representación de la lámina receptiva del cuerpo (14, 33). Estos estudios permitieron a Mountcastle iniciar el estudio de la representación de los estímulos sensoriales en el sistema nervioso periférico y central (15). En el siguiente apartado presentaremos los resultados y conclusiones de un estudio iniciado por Mountcastle y colaboradores (13, 16, 17, 28) en el que se abordó el problema de la representación de un estímulo somestésico vibrotáctil a nivel de las aferentes cutáneas y en la neocorteza de primates que realizaban tareas de detección y discriminación sobre la base de las propiedades físicas del estímulo (amplitud y frecuencia). El segundo grupo de resultados que discutiremos concierne a la representación de estímulos complejos a nivel de las aferentes cutáneas y en la corteza somatosensorial primaria (18). Finalmente, presentaremos los resultados de un trabajo donde se estudia directamente la representación de estímulos que se mueven sobre la mano del sujeto, no solamente a nivel de las áreas somatosensoriales (22), sino también en la corteza premotora del primate (24).

RECEPTORES Y VÍAS PERIFÉRICAS IMPLICADAS EN LA TRANSDUCCIÓN Y TRANSMISIÓN DE ESTÍMULOS TÁCTILES

Un aspecto importante en la fisiología sensorial ha sido la demostración de que cada uno de los tres tipos de mecanorreceptores cutáneos identificados está inervado selectivamente por una aferente cutánea (4). Existen tres tipos de aferentes cutáneas que han sido clasificadas de acuerdo con su respuesta a una estimulación mecánica, suave y sostenida, sobre el campo receptor localizado en la piel. Estos tres tipos de aferentes cutáneas se conocen como adaptadoras rápidas (ARS; conectadas a los corpúsculos de Meissner), adaptadoras lentas (ALS; conectadas a los discos de Merkel), y una tercera conocida también como adaptadora rápida, pero conectada a los corpúsculos de Pacini (CP).

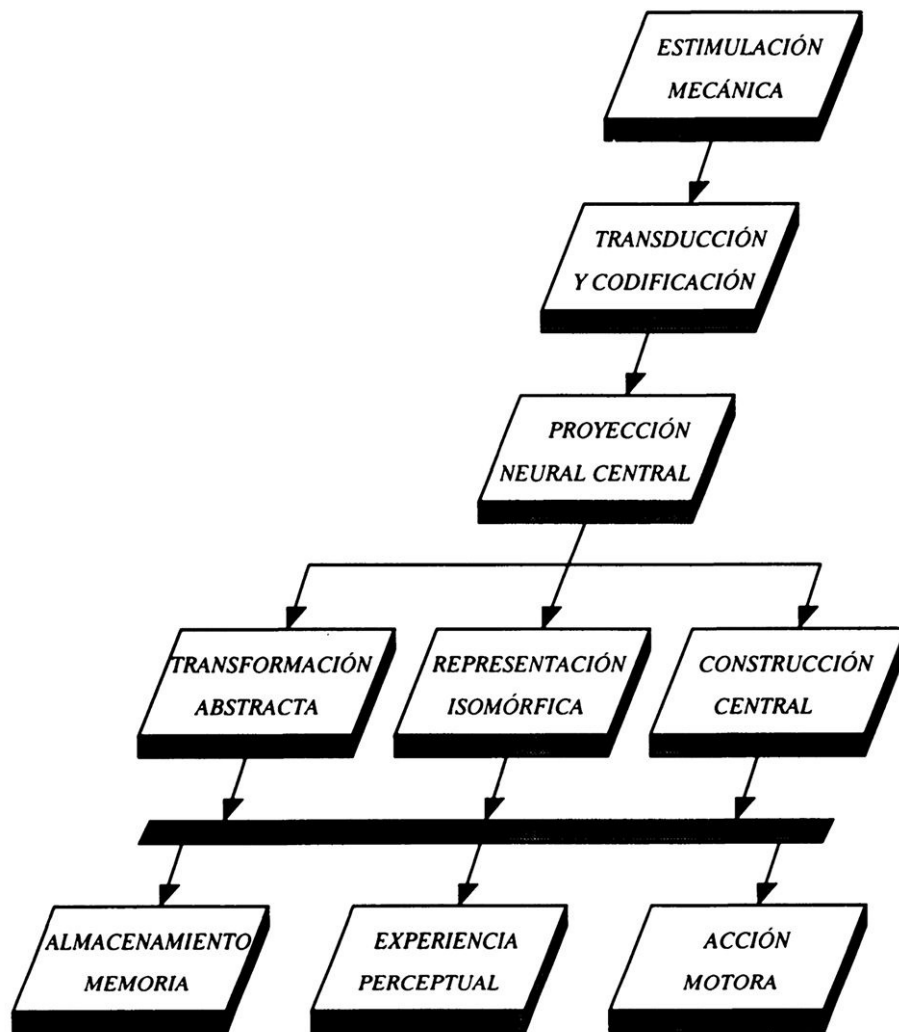


FIGURA X.1. Diagrama que ilustra los procesos provocados por los estímulos táctiles, desde los receptores cutáneos hasta la generación de la percepción de los mismos o de conductas mucho más complejas como la memoria y la conducta motora voluntaria. (Adaptado de Romo et al.) (22)

REPRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS VIBROTÁCTILES EN AFERENTES CUTÁNEAS

Un estímulo vibratorio aplicado sobre la piel de la mano produce dos tipos de sensaciones diferentes dependiendo de su frecuencia: una de *flutter* (aleteo, en el rango de 10-40 Hz) y otra de vibración en el rango de 60-300 Hz. Con este dato, se trata de dilucidar el o los sustratos nerviosos implicados en estos dos tipos de sensaciones. Con este propósito, Talbot y colaboradores (28) estudiaron directamente las respuestas de los tres tipos de aferentes cutáneas durante la presentación de los estímulos vibrotáctiles. La capacidad para detectar las diferentes frecuencias en función de la intensidad fue primeramente determinada en el hombre (28), y posteriormente en el mono (16). Con los datos obtenidos se construyeron funciones psicométricas y se determinaron los umbrales, los cuales fueron utilizados para estudiar las respuestas de las aferentes primarias del mono. Los estudios de psicometría

revelaron, en un principio, que tanto el hombre como el mono presentaban la misma sensibilidad (umbral determinado por 50% de respuestas correctas) a los estímulos vibrotáctiles, con una mayor sensibilidad alrededor de los 250 Hz. Con esta curva de sensibilidad a la frecuencia se determinó hasta qué grado la secuencia temporal de estímulos vibrotáctiles era codificada en la actividad de las aferentes ARS, ALS y CP. Los resultados fueron los siguientes: los estímulos que son detectados en el rango de 10 a 40 Hz provocan una secuencia periódica de impulsos en las aferentes ARS, mientras que las aferentes PCS codifican la secuencia temporal de los estímulos en el rango de 60 a 300 Hz (28). Estos resultados demostraron que a nivel del sistema nervioso periférico existe una segregación de la transmisión de los estímulos vibrotáctiles en función del rango de frecuencia. Esta hipótesis fue posteriormente confirmada, puesto que la anestesia local de la piel produjo una disociación de la detección del rango de frecuencia; la detección del rango de frecuencias por arriba de 60 Hz se mantiene mientras el sujeto no pueda detectar frecuencias en el rango de 10 a 40 Hz (28). Esto se debe a que los ARS, que sirven para la detección y codificación de los estímulos en el rango del *flutter*, están localizados en la superficie de la piel, siendo inactivados por la anestesia. En contraste, los CP, que sirven para transmitir frecuencias en el rango de 60-300 Hz, están localizados en los tejidos subcutáneos, por lo que no son afectados por la anestesia. Por lo tanto, la distribución diferencial de estos receptores en la piel permite el estudio de cada una de estas dos poblaciones de aferentes primarias en la transmisión de estímulos vibrotáctiles. Estos estudios permitieron a Mountcastle sugerir que los estímulos de frecuencias diferentes provocan pautas periódicas de actividad en los diversos grupos de aferentes primarias, las cuales transmiten selectivamente esta actividad hasta la corteza somatosensorial primaria. Esta representación cortical permite al individuo detectar los dos rangos de frecuencias (28).

REPRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS COMPLEJOS TIPO BRAILLE EN LAS AFERENTES CUTÁNEAS

La identificación de los tres tipos de aferentes cutáneas ha facilitado no solamente el estudio de la representación de los estímulos vibrotáctiles, sino también de la representación de modelos de estímulos mucho más complejos, por ejemplo la forma de las letras, como ocurre cuando un sujeto lleva a cabo la lectura en Braille. La percepción de la forma de un estímulo por medio del tacto consiste en la apreciación de las características espaciales de un objeto que toca la piel de la mano. El ejemplo más adecuado de este tipo de percepción es la habilidad que tiene el hombre para leer los patrones de las

letras en Braille. En otras palabras, cuando un sujeto lee en Braille las aferentes primarias cutáneas transmiten al sistema nervioso central una representación detallada de la forma de las letras, y es esta información la que origina en el sistema nervioso central los procesos de reconocimiento y percepción de las letras. Esta hipótesis ha sido probada al determinar primeramente la capacidad discriminatoria que posee el hombre por medio de mediciones psicométricas y, luego, la determinación de la representación de estos modelos a nivel de las aferentes cutáneas; en otras palabras, la búsqueda de la representación de las letras en la actividad de los tres grupos de aferentes primarias.

Phillips y colaboradores (18) han estudiado cómo las aferentes ARS, ALS y CP representan en su actividad los estímulos tipo Braille. Con ayuda de un estimulador táctil se presentaron letras tipo Braille sobre los campos receptivos de los tres tipos de aferentes cutáneas. Este estimulador táctil simula la situación natural en la que un individuo mueve la punta de los dedos sobre las letras en Braille. Con este diseño, la representación espacial de estos estímulos complejos fue reconstruida en la actividad de las tres poblaciones de aferentes cutáneas. Los resultados obtenidos indican que las aferentes cutáneas ARS y ALS transmiten imágenes isomórficas de las letras presentadas sobre sus campos receptivos. Se encontró, además, que las ALS transmiten mucho mejor la forma de las letras que las ARS y CP. Este dato sugiere que a nivel del sistema nervioso periférico existe una segregación de la transmisión de la información espacial, y que una réplica del estímulo es proyectada al sistema nervioso central, al igual que sucede con la transmisión de estímulos vibrotáctiles. El hecho de que las ALS y ARS generan en su actividad imágenes neurales altamente estructuradas del estímulo no es sorprendente, considerando la alta densidad de receptores ALS y ARS que son inervados por las aferentes cutáneas donde las letras son presentadas (5). Está implícito en esta observación que la representación de la forma de las letras depende de la activación de cada una de las aferentes cutáneas que inervan el campo receptor (18).

Hemos revisado dos tipos de resultados concernientes a la representación de estímulos táctiles que poseen propiedades temporales o espaciotemporales (16, 18, 28). De estos estudios podemos concluir que existen tres grandes canales periféricos que son responsables de la transmisión y codificación de los estímulos táctiles, y que el procesamiento de alto orden que realiza el sistema nervioso central depende de las propiedades discriminativas de estos tres canales. Por otro lado, las imágenes isomórficas representadas en la actividad de las aferentes cutáneas son un factor que determina los umbrales

psicométricos tanto para la detección y discriminación de los estímulos vibrotáctiles como para el reconocimiento de modelos complejos, como sucede en la lectura Braille. Estos trabajos han permitido sentar las bases para el estudio de la representación de los estímulos táctiles a nivel de la corteza cerebral del primate.

REPRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS TÁCTILES EN LA CORTEZA CEREBRAL

La corteza somatosensorial de los primates está dividida en cuatro áreas y cada una contiene una representación somatotópica de la forma del cuerpo (9). Estas subdivisiones se conocen como áreas 3a, 3b, 1 y 2. Las áreas 3b, 1 y 2 son de interés para el estudio del procesamiento de estímulos táctiles, puesto que las neuronas de estas áreas poseen prácticamente la mismas propiedades estáticas de los tres tipos de aferentes cutáneas (20). Estas tres clases de neuronas forman columnas, referidas como columnas ALS, ARS y CP (20). Se ha demostrado, además, que estas submodalidades muestran cierta distribución preferencial; por ejemplo, el área 3b contiene más columnas de neuronas con propiedades ALS, mientras que los ARS muestran una mayor preponderancia en las áreas 1 y 2 (20, 27). El área 2 contiene un mayor número de CP, aunque también se han encontrado en el área 3b y 1 (16). El área 3a está relacionada con procesamiento de información de las aferentes musculares (19).

REPRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS VIBROTÁCTILES EN LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL PRIMARIA

El estudio de cómo los estímulos vibrotáctiles son representados en la actividad de las neuronas de la corteza somatosensorial tiene el mérito de que esta representación puede ser correlacionada directamente con el grado de percepción provocada por el mismo estímulo. Este estudio fue realizado en monos entrenados para detectar y discriminar las diferencias que hay entre dos estímulos vibrotáctiles que difieren en unos cuantos ciclos (16). El objetivo de este estudio fue determinar el código neocortical que determina esta capacidad discriminatoria. Es importante aclarar que en este trabajo, los dos estímulos aplicados en la piel de la mano son juzgados por el individuo como si fueran de igual magnitud, por lo que la discriminación se lleva a cabo exclusivamente con base en la diferencia que hay en la frecuencia entre uno y otro. El estudio reveló que tanto el hombre como el mono poseen la misma capacidad discriminatoria en el rango de frecuencias de 10 a 50 Hz (16). Esta situación permite el estudio de los eventos neuronales que determinan la capacidad discriminatoria tanto del hombre como del primate. En estos experimentos, un estímulo con una frecuencia de 20, 30 o 40 Hz es

presentado en primer término (estímulo base), seguido por un estímulo cuya frecuencia es 2, 4, 6 u 8 Hz mayor o menor que el primero (estímulo de comparación). El sujeto tiene que indicar con su mano libre, por medio del movimiento hacia uno de dos interruptores, si el segundo estímulo fue de mayor o de menor frecuencia que el primero. El registro de las neuronas de la corteza somatosensorial durante el desarrollo de la tarea de discriminación reveló que las neuronas ARS de las áreas 3b y 1 muestran actividad periódica en sus descargas provocadas por los estímulos que son discriminados, tanto para el estímulo base como para el estímulo de comparación (fig. x.2). Además, los intervalos de las descargas corresponden exactamente a los ciclos de los estímulos vibrotáctiles (fig. x.2). Por lo tanto, las neuronas ARS de la corteza somatosensorial primaria son capaces de representar los estímulos vibrotáctiles en sus descargas, de la misma manera como lo hacen las aferentes cutáneas ARS.

Otra observación importante realizada en este estudio es el hecho de que no se encontraron diferencias entre las respuestas de las neuronas ARS, cuando los estímulos eran relevantes o irrelevantes para el desarrollo de la tarea. La impresión de periodicidad en la actividad neuronal provocada por el estímulo permite concluir que las diferencias en los intervalos de las descargas neuronales son probablemente las señales neurales que dan origen a la capacidad discriminatoria que posee el primate, y que éstas dependen del orden serial de aparición de los potenciales de acción. Otra conclusión importante en este estudio es que la discriminación de frecuencias vibrotáctiles no puede llevarse a cabo con base en un código de frecuencias promedio de impulsos, puesto que no se encontraron diferencias entre las respuestas provocadas en el estímulo base y el de comparación.

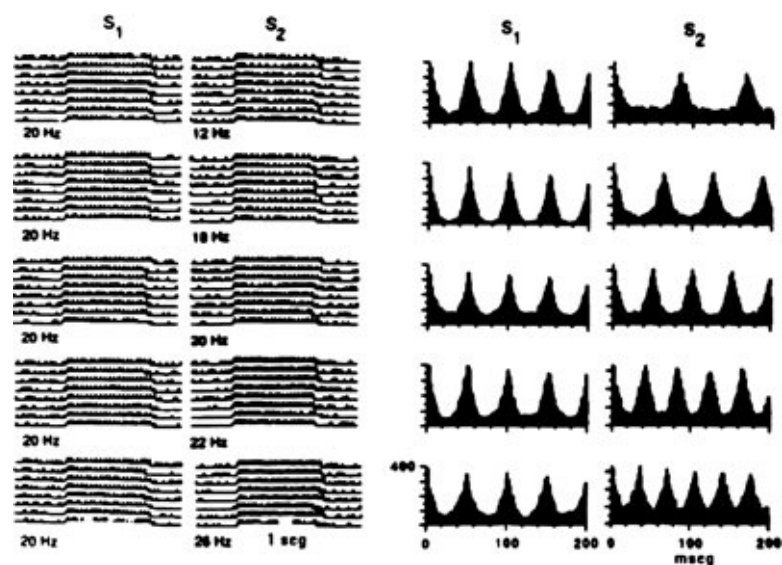


FIGURA X.2. Respuesta de una neurona AR de la corteza somatosensorial primaria cuando en su campo receptivo se presentan estímulos vibrotáctiles que son discriminados por el sujeto. A la izquierda de la figura están representadas las descargas asociadas con los mencionados estímulos vibrotáctiles. S1, estímulo base; S2, estímulo de comparación. Cada línea representa un ensayo, y superpuestas sobre las líneas, barras verticales que indican el instante real de un potencial de acción. A la derecha se puede apreciar una función de probabilidad de que las descargas estén asociadas a los estímulos vibrotáctiles. Puede apreciarse que los picos de los histogramas son constantes (50 milisegundos) cuando el primer estímulo fue de 20 Hz, mientras que los intervalos se alargan o se acortan con el estímulo comparado (estos intervalos reflejan la frecuencia de los estímulos comparados). (Adaptado de Mountcastle et al.) (16).

El siguiente paso en este estudio fue investigar las propiedades de las neuronas del área 2 de la corteza somatosensorial primaria mientras el animal desarrollaba la tarea discriminativa (17). Se encontró que muy pocas neuronas respondían a los dos estímulos, en comparación con el porcentaje encontrado en las áreas 3b y 1, bajo las mismas condiciones experimentales. Una conclusión podría ser que el área 2 no desempeña un papel relevante en el procesamiento de los estímulos vibrotáctiles. Sin embargo, podría ser que la periodicidad provocada por los estímulos discriminados fuera transformada en un código diferente, dado que el procesamiento intracortical en estas áreas es necesario para la percepción, decisión y conducta motora voluntaria (22, 24). Esta transformación podría ser un código neural para estructuras mucho más centrales.

REPRESENTACIÓN DE LA FORMA EN LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL PRIMARIA

Hemos mostrado cómo el orden temporal de los estímulos vibrotáctiles es representado en las descargas de las neuronas de la corteza somatosensorial primaria, durante la ejecución de una tarea de detección y discriminación. Este estudio ha permitido posteriormente investigar la representación en la corteza somatosensorial primaria de estímulos mucho más complejos, como son la forma de las letras. Para el estudio de la representación de estos estímulos, Phillips y colaboradores (18) siguieron el mismo procedimiento utilizado para investigar la representación de las letras en las aferentes cutáneas ARS, ALS y CP. Estos autores observaron que los estímulos espaciotemporales pueden ser representados en la actividad de las neuronas con diferentes niveles de resolución en las neuronas ALS, ARS y CP de las áreas 3b y 1. La imagen más nítida de las letras fue observada en las neuronas ALS y ARS del área 3b, y de éstas dos, en las neuronas ALS (fig. X.3). De suficiente interés es el hecho de que la mejor imagen encontrada en las neuronas ALS podría ser comparada con la misma resolución encontrada en las aferentes

cutáneas ALS. Sin embargo, el resultado más importante indica que las imágenes provocadas en el área 3b cambiaron de una representación isomórfica a una anisomórfica. La mayoría de las neuronas del área 1 mostraron una pobre resolución de las letras, aunque una vez más las mejores respuestas fueron desplegadas por las neuronas ALS.

Una pregunta que surge de este resultado es si la resolución de las formas desplegadas por las neuronas de la corteza somatosensorial puede ser suficiente para ser comparada con los umbrales de discriminación espacial. Los estudios de psicofísica realizados por estos autores determinaron que el umbral de resolución espacial era de 800 micras, con los mismos modelos de letras (8, 18). Un análisis mucho más cuidadoso reveló que las neuronas ALS del área 3b presentan en la actividad provocada por el estímulo suficiente resolución espacial para llevar a cabo la discriminación de la forma del estímulo (8).

Ciertamente es un enigma para el neurobiólogo seguir la representación neural de estos estímulos en las áreas somatosensoriales de la corteza cerebral. Las imágenes transformadas producen nuevas representaciones, las cuales podrían contener nueva información para la discriminación de la forma.

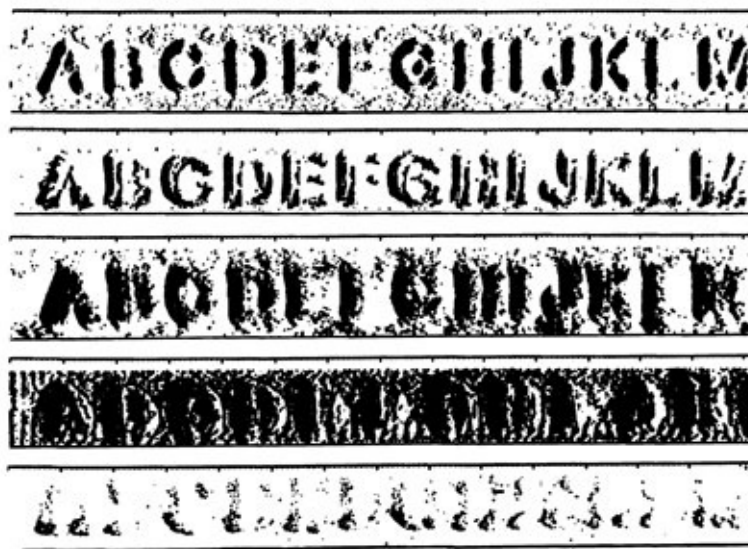


FIGURA X.3. Reconstrucción de las letras en la actividad de cinco neuronas ALS del área 3b de la corteza somatosensorial primaria del mono. Estas reconstrucciones se conocen como eventos espacio-temporales. Las letras tipo Braille son barridas por medio de un estimulador que simula el movimiento de las puntas de los dedos sobre las letras. El tamaño de la letra es de 8.5 mm y la velocidad de barrido es de 50 mm/s con una fuerza constante de 60 gf. (Adaptado de Phillips et al.) (18).

CODIFICACIÓN DE LA DIRECCIÓN DE ESTÍMULOS TÁCTILES EN LA CORTEZA

CEREBRAL

Los resultados obtenidos en los dos estudios referidos previamente nos han motivado a investigar las bases neurales de la representación de estímulos táctiles que se mueven sobre la piel. Para este propósito hemos diseñado y construido un robot cartesiano, el cual permite la presentación de estímulos mecánicos sobre la piel de la mano de primates despiertos, con parámetros cinemáticos y dinámicos controlados: distancia de recorrido, velocidad, dirección y fuerza (23). Con este aparato hemos investigado en un buen número de neuronas ALS y ARS de la corteza somatosensorial, la representación de la dirección de los estímulos. Los campos receptivos de neuronas ALS y ARS fueron barridos en diferentes direcciones, velocidades y con diferentes niveles de fuerza ejercida por el estímulo sobre la piel. El primer objetivo de este análisis fue tratar de reconstruir la representación del estímulo en las áreas 3b y 1 e identificar las posibles transformaciones que ocurren en la corteza somatosensorial primaria. Encontramos que tanto las neuronas ALS como ARS de las áreas 3b y 1 poseen funciones de sintonización a la velocidad y dirección del estímulo mecánico. Un buen número de estas células se sintoniza de una manera muy amplia a la dirección del estímulo y el análisis poblacional indica que la cooperación de esta población genera un vector de dirección, que a su vez codifica la dirección real del estímulo que se mueve sobre la piel (fig. x.4). Los resultados sugieren, además, que este vector es prácticamente idéntico para las áreas 3b y 1 de la corteza somatosensorial, por lo que en este nivel de procesamiento no ha habido transformaciones sustanciales de la representación de estas señales. Estos datos podrían explicar la presencia de imágenes anisomórficas de las letras a nivel de la corteza somatosensorial primaria, puesto que en el estudio de Phillips y colaboradores el barrido de las letras se llevó a cabo en una sola dirección (18).

LA CORTEZA MOTORA Y PREMOTORA EN LA PERCEPCIÓN TÁCTIL

El estudio de la representación de estímulos somestésicos en la corteza somatosensorial primaria es sólo una parte del proceso de percepción de estos estímulos. Es necesario recordar que las áreas somestésicas primarias están directamente conectadas con las áreas somatosensoriales mucho más centrales, como son las áreas somatosensorial secundaria, 5 y 7b del lóbulo parietal (7, 17). Por lo tanto, resulta conveniente explorar en estas regiones el procesamiento de estos estímulos en las mismas tareas de detección y discriminación.

También es necesario recordar que los estímulos somestésicos que son

detectados y discriminados se miden por medio de las respuestas motoras que emite el sujeto. Esto sugiere que el componente motor que refleja el grado de percepción de los estímulos sensoriales es parte del proceso perceptivo (22). Los estudios anatómicos han revelado que las áreas somatosensoriales de la corteza parietal están conectadas directamente con las áreas motoras y premotoras de la corteza frontal (7, 17).

REPRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS VIBROTÁCTILES EN LA CORTEZA MOTORA PRIMARIA

En trabajos recientes hemos explorado en el área 4 (corteza motora primaria) la representación de estímulos somestésicos que son detectados y discriminados por el sujeto (13). La tarea es idéntica a la utilizada para estudiar la representación de la discriminación de los estímulos vibrotáctiles en la corteza somatosensorial primaria. El resultado más sorprendente es que alrededor de 25% de las neuronas estudiadas en la corteza motora primaria (en la representación del brazo con el cual el animal realiza las respuestas discriminatorias) descargan selectivamente durante el estímulo comparado (segundo estímulo). Grupos de neuronas reflejan la discriminación realizada por el animal: un grupo indica si el estímulo fue de mayor frecuencia, y otro si el estímulo discriminado fue de menor frecuencia (fig. x.5). Estas respuestas ocurren exclusivamente durante el desarrollo de las discriminaciones, puesto que si los mismos estímulos son presentados, pero los movimientos son restringidos, las respuestas selectivas desaparecen. Otro dato interesante de este estudio es que los errores cometidos por el animal se ven igualmente reflejados en la actividad de las neuronas. Otra observación es que en las descargas selectivas de las neuronas de la corteza motora no se observa la periodicidad del estímulo, como ocurre en la actividad de las neuronas de la corteza somatosensorial primaria. Este dato indica que ha ocurrido una transformación: de una representación isomórfica del estímulo, a una anisomórfica.

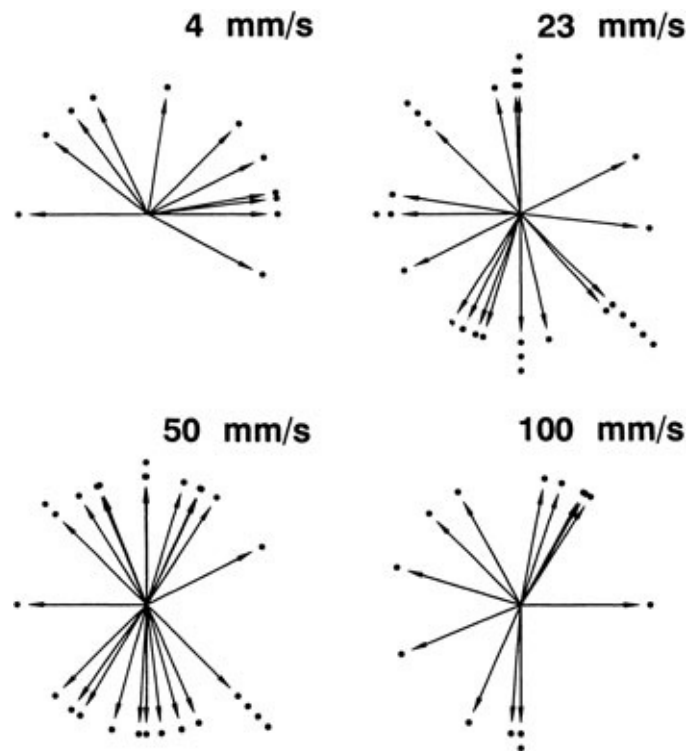


FIGURA X.4. Vectores que representan la codificación de la dirección de un estímulo táctil que se mueve sobre los dedos de la mano a velocidades variables y en diferentes direcciones sobre los campos receptivos de neuronas ARS y ALS de las áreas 3b y 1 de la corteza somatosensorial del mono. Distancia de recorrido constante (6 mm); velocidad variable (4-100 mm/s) y fuerza constante (10 gf).

REPRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS TÁCTILES EN LA CORTEZA MOTORA SUPLEMENTARIA

Los resultados descritos en el apartado anterior sugieren que la corteza motora primaria participa en la salida del proceso de discriminación de los estímulos vibrotáctiles (13). Este hallazgo es de fundamental interés en el estudio de los sistemas cerebrales implicados en la percepción de estímulos sensoriales. Otras áreas de la corteza frontal motora podrían estar no solamente comprendidas en este proceso, sino también en procesos de decisión. De acuerdo con los resultados obtenidos en la corteza motora primaria, parecería que esta estructura simplemente recibe las señales que indican la discriminación del estímulo, y que ésta debe ejecutarlas por medio de un movimiento. Sin embargo, entre la entrada (corteza somatosensorial primaria) y la salida de información (corteza motora primaria), otras estructuras deben estar haciendo comparaciones y tomando decisiones que se reflejan en la actividad de las neuronas de la corteza motora primaria.

De acuerdo con este planteamiento hemos seleccionado una estructura de la neocorteza que por sus conexiones anatómicas con las áreas somatosensoriales y motoras podría desempeñar un papel importante en el

proceso perceptivo (24). Esta región neocortical se conoce como el área motora suplementaria. Además, estudios recientes de neurofisiología han mostrado que esta región cortical está implicada en la planeación de movimientos voluntarios (2, 10, 11, 21, 25, 26, 29-32).

Recientemente hemos estudiado la participación del área motora suplementaria en una tarea de categorización de estímulos táctiles. En esta tarea el sujeto debe indicar por medio de movimientos los aspectos cualitativos del estímulo táctil. Por ejemplo, si el estímulo táctil se movía sobre la piel de la mano a una velocidad menor de 22 mm/s o mayor de 20 mm/s. Al igual que en la tarea de discriminación de los estímulos vibrotáctiles, el sujeto debe indicar su decisión por medio de la interrupción de uno de dos interruptores colocados al alcance del animal. La única diferencia entre estas dos tareas es que la categorización del estímulo se hace con base en un solo estímulo y no en dos como en la tarea de discriminación.

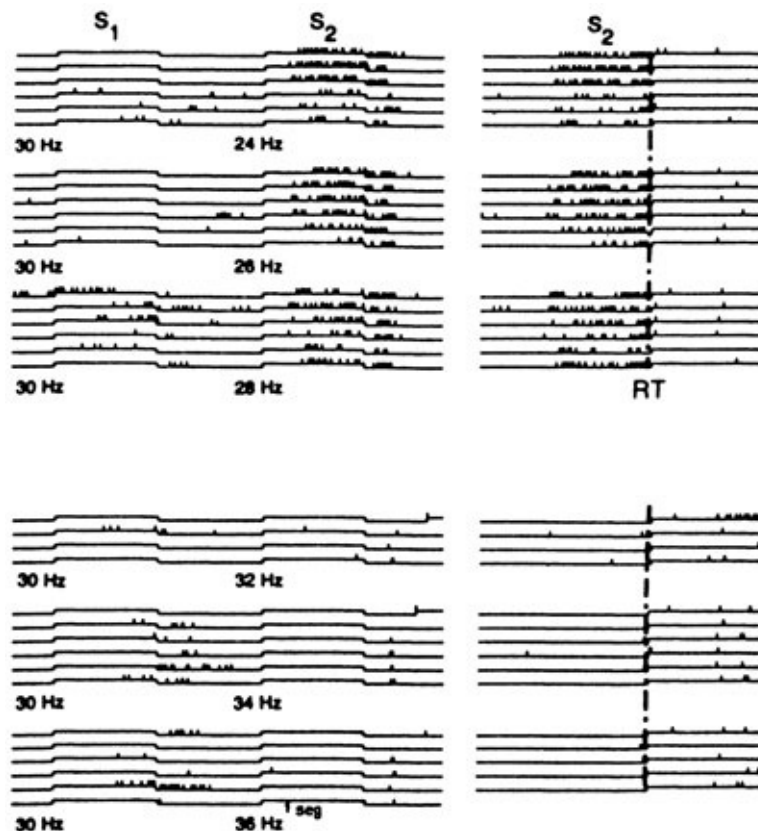


FIGURA X.5. Respuestas selectivas de una neurona de la corteza motora primaria cuando el mono discrimina las diferencias entre dos estímulos vibrotáctiles. Cada línea indica un ensayo, y sobre las líneas están superpuestas barras verticales que indican el instante real de una descarga de la neurona. Puede apreciarse que esta neurona descarga selectivamente cuando el animal ha discriminado que el segundo estímulo es de menor frecuencia que el primero (base). A la derecha de la figura los ensayos han sido alineados con respecto al tiempo de reacción (RT). (Adaptado de Mountcastle et al.) (13).

El estudio de la actividad de las neuronas del área motora suplementaria, durante la tarea de categorización de los estímulos somestésicos, reveló que un buen número de las neuronas registradas responde al estímulo táctil. Las respuestas somestésicas casi siempre están asociadas a respuestas motoras. Más importante aún fue el descubrimiento de otro grupo de neuronas del área motora suplementaria que descarga selectivamente durante el proceso de categorización (fig. x.6). Estas neuronas predicen en su actividad si el animal va a indicar que el estímulo táctil es de alta o de baja velocidad (fig. x.6). Estos datos indican que el área motora suplementaria, aparte de estar implicada en la preparación para la iniciación y ejecución de movimientos voluntarios, también lo está en el procesamiento de información de estímulos sensoriales. Los resultados indican también que esta región premotora podría estar implicada en el procesamiento de alto orden de la información sensorial, como sería el proceso de decisión (24).

RESUMEN Y CONCLUSIÓN

En este trabajo hemos presentado resultados derivados de experimentos diseñados para investigar directamente los eventos neurales que determinan la percepción de estímulos somestésicos. A lo largo de este artículo hemos hecho énfasis en que un aspecto crítico para el entendimiento de los procesos cerebrales implicados en la percepción es primeramente determinar cómo estos estímulos son representados en las aferentes primarias y después en la corteza somatosensorial primaria. También hemos indicado que estas representaciones deben ser relevantes para la percepción de los estímulos. Finalmente, hemos indicado que las áreas motoras también participan en la percepción táctil.

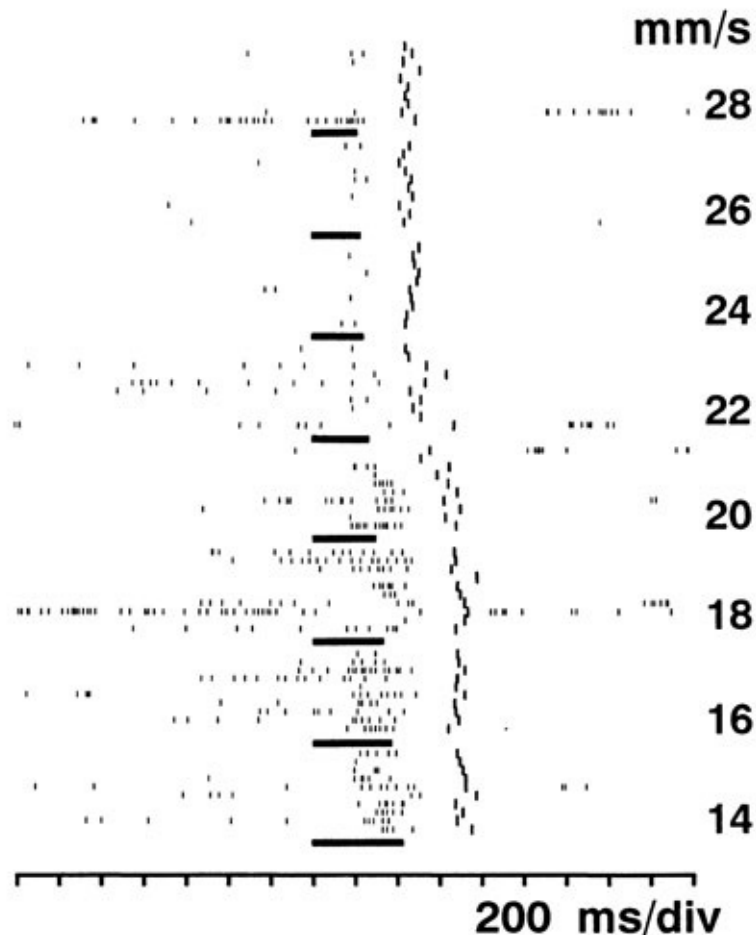


FIGURA X.6. Respuestas selectivas de una neurona del área motora suplementaria cuando el mono indica si la velocidad del estímulo táctil era de alta o de baja velocidad. Cada línea indica un ensayo y las barras verticales corresponden al instante real en que ocurre un potencial de acción. Las líneas horizontales indican la duración del estímulo, y las barras verticales, de mayor tamaño que las de las descargas neuronales, indican el instante real cuando el animal detecta el estímulo (tiempo de reacción). Distancia de recorrido 6 mm; fuerza constante de 20 gf y dirección distal proximal en el dedo medio de la mano izquierda del mono. El animal indica la categorización proyectando su mano libre (derecha) sobre uno de dos interruptores colocados a nivel de los ojos y al alcance de su mano. (Adaptado de Romo et al.) (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adrian, E. D. (1929). *The Basis of Sensation. The Action of the Sense Organs*. Londres. Christophers.
2. Alexander, G. E. y Crutcher, M. D. (1990). "Preparation for movement: Neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey". *J. Neurophysiol.* 64: 64-150.
3. Bankman, I. N., Hsiao, S. S. y Johnson, K. O. (1990). "Neural image transformation in the somatosensory system of the monkey: comparison of neurophysiological observations with responses in a neural network model". *Cold. Sp. Harb. Symp. Quant. Biol.* 55: 1-6.

4. Darian-Smith, I. (1984). "The sense of touch: performance and peripheral neural processes". En: *Handbook of Physiology. The Nervous System III. American Physiological Society. Bethesda. Maryland*, pp. 739-788.
5. Darian-Smith, I. y Kenins, P. (1980). "Innervation density of mechanoreceptive fibers supplying glabrous skin of monkey's finger". *J. Physiol. (Londres)* 309: 147-155.
6. Dum, R. P. y Strick, P. L. (1991). "The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe". *J. Neurosci.* 11: 667-689.
7. Jones, E. G. (1984). "Connectivity of the primate sensory-motor cortex". En: *Sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity*. E. D. Jones y A. Peters (comps.). *Cerebral Cortex*, vol. 5. Nueva York. Plenum, pp. 113-175.
8. Johnson, K. O. y Philips, J. R. (1981). "Tactile spatial resolution. I. Two point discrimination, gap detection, grating resolution, and letter recognition". *J. Neurophysiol.* 46: 1177-1191.
9. Kass, J. H., Nelson, R. J., Sur, M., Lin, C. S. y Merzenich, M. M. (1979). "Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates". *Science* 204: 521-523.
10. Kurata, K. y Tanji, J. (1985). "Contrasting neuronal activity in supplementary motor area and precentral motor cortex of monkeys. II. Responses to movement triggering vs. non-triggering sensory signals". *J. Neurophysiol.* 53: 142-152.
11. Matsuzaka, Y., Aizawa, H. y Tanji, J. (1992). "A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: Neuronal activity during a learned motor task". *J. Neurophysiol.* 68: 653-662.
12. McGuire, P. K., Bates, J. F. y Goldman-Rakic, P. S. (1991). "Interhemispheric integration. I. Symmetry and convergence of the corticocortical connections of the left and the right principal sulcus (PS) and the left and the right supplementary motor area (SMA) in the rhesus monkey". *Cereb. Cortex* 1: 390-407.
13. Mountcastle, V. B., Atluri, P. D. y Romo, R. (1992). "Selective output-discriminative signals in the motor cortex of waking monkeys". *Cereb. Cortex* 2: 277-294.
14. Mountcastle, V. B. y Henneman, E. (1952). "The representation of tactile sensibility in the thalamus of the monkey". *J. Comp. Neurol.* 97: 409-440.
15. Mountcastle, V. B., Poggio, G. F. y Werner, G. (1963). "The relation of thalamic cell responses to peripheral stimuli varied over an intensive continuum". *J. Neurophysiol.* 26: 807-834.
16. Mountcastle, V. B., Steinmetz, M. A. y Romo, R. (1990a). "Frequency discrimination in the sense

of flutter: Psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys". *J. Neurosci.* 10: 3032-3044.

17. Mountcastle, V. B., Steinmetz, M. A. y Romo, R. (1990b). "Cortical neuronal periodicities and frequency discrimination in the sense of flutter". *Cold Sp. Harb. Quant. Biol.* 55: 861-872.
18. Phillips, J. R., Johnson, K. O. y Hsiao, S. S. (1988). "Spatial pattern representation and transformation in monkey cortex". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85: 1317-1321.
19. Phillips, C. G., Powell, T. P. S. y Wisendanger, M. (1971). "Projection from lowthreshold muscle afferents of hand and forearm to area 3a of baboon's cortex". *J. Physiol. (Londres)* 217: 419-446.
20. Powell, T. P. S. y Mountcastle, V. B. (1959). "Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: A correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture". *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 105: 133-162.
21. Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N. A. y Skinhoj, E. (1980). "Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man". *J. Neurophysiol.* 43: 118-136.
22. Romo, R., Ruiz, S. y Crespo, P. (1993). "Cortical Representation of touch". En: P. Rudomín, M. A. Arbib, F. Cervantes-Pérez y R. Romo (comps.). *Neural Networks to Artificial Intelligence*. Springer-Verlag, pp. 154-170.
23. Romo, R., Ruiz, S., Crespo, P. y Hsiao, S. S. (1993). "A tactile stimulator for studying motion processing in the somatic sensory system of primates". *J. Neurosci. Meth.* 46: 139-146.
24. Romo, R., Ruiz, S., Crespo, P., Zainos, A. y Merchant, H. (1993). "Representation of tactile signals in primate supplementary motor area". *J. Neurophysiol.* 70: 2690-2694.
25. Romo, R. y Schultz, W. (1987). "Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex". *Exp. Brain Res.* 67: 656-662.
26. Romo, R. y Schultz, W. (1987). "The role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. III. Neuronal activity in the supplementary motor area". *Exp. Brain Res.* 91: 396-407.
27. Sur, M., Wall, J. T. y Kass, J. H. (1984). "Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys". *J. Neurophysiol.* 51: 724-744.
28. Talbot, W. H., Darian-Smith, I., Kornhuber, H. H. y Mountcastle, V. B. (1968). "The sense of flutter-vibration: Comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey's hand". *J. Neurophysiol.* 31: 301-334.

29. Tanji, J. y Kurata, K. (1982). "Comparison of movement-related activity in two cortical motor areas of primates". *J. Neurophysiol.* 48: 633-653.
30. Tanji, J. y Kurata, K. (1985). "Contrasting neuronal activity in supplementary and precentral motor cortex of monkeys. I. Responses to instructions determining motor responses to forthcoming signals of different modalities". *J. Neurophysiol.* 53: 129-141.
31. Tanji, J., Taniguchi, K. y Saga, T. (1980). "Supplementary motor area: Neuronal responses to motor instructions". *J. Neurophysiol.* 43: 60-68.
32. Wiesendanger, M., Hummelshein, H., Bianchetti, M., Chen, D. F., Hyland, B., Maier, V. y Wiesendanger, R. (1987). "Input organization of the supplementary motor area". En: *Motor areas of the Cerebral Cortex*. Ciba Foundation Symposium No. 132. R. Porter (comp.). Chichester: Wiley, pp. 40-62.
33. Woosley, C. N., Marshall, W. H. y Bard, P. (1942). "Representation of cutaneous tactile sensibility in the cerebral cortex of monkey as indicated by evoked potentials". *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 70: 399-441.

XI. DE LA MEMORIA Y EL CEREBRO

ROBERTO A. PRADO ALCALÁ Y GINA L. QUIRARTE

LOS ORGANISMOS han podido sobrevivir en la medida en que han sido capaces de adaptarse a los cambios de su ambiente. Aquellas especies que no lograron desarrollar estrategias adecuadas para superar los desafíos a los que tuvieron que enfrentarse son ahora especies extintas.

A lo largo del proceso evolutivo, los organismos han desarrollado mecanismos funcionales que permiten el mantenimiento adecuado de la homeostasis, y han mejorado tanto las capacidades para detectar a sus presas que suministran nutrimentos, como a los depredadores de los que tienen que huir. Los organismos están dotados de una eficaz capacidad reproductiva que permite la conservación de las especies. Además de contar con estos mecanismos, en muchos individuos del reino animal hubo un importante avance evolutivo que les ha ayudado a adaptarse mejor a su medio: la memoria, que permite el almacenamiento de las experiencias.

La memoria, que implica enlaces temporales, es esencial para la experiencia humana: y consideramos la experiencia de cada momento como una continuación del pasado reciente o remoto, así como una proyección hacia el futuro. De esta manera, la memoria representa la base para todo nuestro conocimiento, habilidades, ensueños, planes y esperanzas.

La primera referencia escrita conocida acerca del cerebro data del siglo XVII antes de la era común, y está contenida en un papiro egipcio, en el que se describen los síntomas, diagnosis y prognosis de dos pacientes que presentaban fracturas en el cráneo (5). Podemos suponer que cuando menos desde esa época nuestros antepasados se plantearon interrogantes acerca de la manera en que guardamos los recuerdos de nuestras experiencias. Sin embargo, no fue sino casi 4000 años después (a finales del siglo XIX) cuando, en Europa, se sentaron las bases científicas para el estudio de la memoria.

En 1881 Ribot publicó la primera compilación global y sistemática de casos de amnesia humana y fue el primer intento para desarrollar, a partir de hechos, principios generales acerca de la organización de la memoria normal (37).

Poco después, en 1885 Ebbinghaus describió los primeros experimentos sistemáticos acerca de este fenómeno, que representan el primer intento serio para aplicar el método científico al estudio de los procesos cognitivos (10). Encontró que el aprendizaje, el recuerdo y el olvido seguían leyes precisas.

En 1887 Korsakoff publicó las primeras descripciones del síndrome amnésico que llevaría su nombre, y que hoy es el mejor ejemplo conocido y más estudiado del síndrome (21). En América, en 1890 (17) William James publicó los *Principios de psicología*, en donde describía, entre otras cosas, la distinción entre las memorias primaria y secundaria (hoy conocidas como memorias de corto y largo plazos), que más tarde se vincularían a la organización y función de sistemas cerebrales.

Ya en el siglo xx, las dos figuras que probablemente dieron el mayor impulso al estudio de las bases biológicas de la memoria fueron Karl Lashley y Donald Hebb.

En 1930 Lashley fundó el primer laboratorio de neuropsicología, uniendo literalmente la neurología y la psicología. El trabajo pionero de Lashley (22) estuvo encaminado a determinar en qué lugar del cerebro se encontraba el asiento de la memoria. Su búsqueda se centró fundamentalmente en la corteza cerebral. Después de un buen número de años de intenso trabajo experimental, concluyó que no existía un lugar específico encargado del almacenamiento de la información derivada de la experiencia de aprendizaje. Basado en sus resultados, propuso que las deficiencias observadas después de hacer lesiones de la corteza dependían de la cantidad de tejido lesionado (principio de acción de masas), independientemente de la zona cortical que había sido dañada (principio de equipotencialidad).

Por otra parte, Hebb (16) se interesó por los mecanismos subyacentes al almacenamiento de información. En 1949, basado en la idea expuesta por Santiago Ramón y Cajal (36) de que el aprendizaje implicaba la formación de nuevas conexiones entre neuronas, expuso su teoría de los ensamblajes celulares, y propuso que la memoria de corto plazo estaba mediada por circuitos neuronales reverberantes.

Su trabajo clásico, *La organización de la conducta*, es generalmente considerado como el punto de partida para la suposición de que la plasticidad sináptica tiene un papel primordial en el almacenamiento de la información derivada de una experiencia. La hipótesis de que la sinapsis es el sitio crítico del cambio plástico también fue expresada por Konorski, en 1948 (20).

Actualmente, explícita o implícitamente, el trabajo de los científicos interesados en el estudio de las bases biológicas de la memoria está centrado en la búsqueda del *engrama*, término introducido en el campo por el biólogo alemán Richard Semon en 1904. El engrama puede ser definido como el conjunto de cambios en el sistema nervioso que representan a la memoria almacenada (41).

Esta búsqueda ha originado dos grandes líneas de investigación: la primera pretende descubrir los *mecanismos fisiológicos* de los que depende el almacenamiento de la información, mientras que la segunda implica la determinación de las *estructuras cerebrales* encargadas de dicho almacenamiento.

Debido a las limitaciones de espacio, no podremos mencionar muchos estudios importantes en este campo y solamente haremos una breve relación de algunos casos que ejemplifican los avances que han dirigido la investigación actual en las neurociencias conductuales.

Respecto a los posibles mecanismos implicados en el establecimiento de la memoria, Kandel ha demostrado que los procedimientos de habituación y sensibilización (que son formas de aprendizaje muy simple) inducen cambios presinápticos que modifican la liberación de mediador químico (19).^{*} También se ha propuesto que los cambios sinápticos dependen de eventos bioquímicos, ya que se ha demostrado que los inhibidores de la síntesis de proteínas impiden la formación de la memoria de largo plazo y que el aprendizaje induce un incremento en la incorporación de precursores de ARN o de proteínas marcadas en el cerebro (7).

Otros estudios han demostrado que ratas criadas en ambientes enriquecidos, en contraste con ratas criadas en condiciones de aislamiento, muestran un incremento en el peso y grosor corticales, en el tamaño del soma neuronal, en el número y longitud de las dendritas y en el diámetro de las terminaciones sinápticas. Este tipo de cambio morfológico también se observa en animales que han sido sometidos a situaciones formales de aprendizaje (38).

Otro ejemplo notable de cambio plástico derivado de una experiencia lo constituye la potenciación de largo plazo. Este fenómeno es un incremento en la respuesta sináptica por la estimulación eléctrica de una vía nerviosa. La potenciación de largo plazo en el hipocampo produce dos tipos de cambios estructurales: se incrementa el número de un tipo de sinapsis, y las espinas sinápticas se tornan más redondas (13). Estos cambios se pueden producir con unos cuantos minutos de estimulación y pueden persistir por días y aun por meses. Por estas razones, la potenciación de largo plazo es un buen candidato para un mecanismo de memoria.

En resumen, entre los *mecanismos fisiológicos* que subyacen al establecimiento de la memoria tenemos:

1. Cambios en la cantidad de mediador químico liberado en las sinapsis

que participan en el proceso.

2. Incremento en la síntesis de proteínas neuronales, que se traducen en:

- a) incremento en el peso y grosor de la corteza cerebral;
- b) aumento en la longitud y grosor de las dendritas;
- c) incremento en el diámetro de las terminaciones sinápticas,
- d) incremento en el número de receptores sinápticos.

En cuanto a las regiones cerebrales en las que radica la memoria, existen dos corrientes que parecen ser excluyentes: la localizacionista, que postula que el engrama se encuentra en áreas discretas e invariantes del cerebro, y aquella que sostiene que la memoria está distribuida en *sistemas* de estructuras.

De nuevo este espacio es muy restringido para ofrecer un panorama completo acerca de este problema. En lugar de ello, presentaremos una reseña acerca de una línea de investigación encaminada a encontrar el sitio en el que reside la memoria. Esta línea representa un ejemplo de cómo las concepciones teóricas acerca de la localización del engrama son modificadas en función de los datos experimentales. Los resultados acumulados a lo largo de más de 20 años de investigación nos han llevado de la mano, desde una posición teórica localizacionista, pasando a través de la de sistemas, hasta llegar a una postulación más avanzada, similar a la expuesta, entre otros, por E. Roy John (18). Su concepto fundamental, en su expresión más amplia, es que la memoria debe estar difusamente distribuida en muchas áreas del cerebro, es decir, cualquier neurona particular puede participar en el almacenamiento de memorias específicas de una manera probabilística.

Existe una gran cantidad de datos que indican que la acetilcolina (ACh), un mediador químico, está íntimamente relacionada con procesos de adquisición y consolidación de eventos aprendidos. La aplicación sistémica de drogas que bloquean los receptores colinérgicos cerebrales produce un espectacular cuadro amnésico, mientras que drogas que incrementan el tono colinérgico revierten dicho cuadro e inducen una mejoría en la capacidad de retención (para revisiones recientes se recomiendan las referencias 1, 2, 12, 31 y 43).

Estos datos indican que algunas estructuras cerebrales cuyas neuronas producen ACh o reciben aferencias colinérgicas deben estar implicadas en procesos de memoria. Tal es el caso: la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala reciben axones que liberan ese neurotransmisor; también el núcleo caudado^{**} o neocórtex (NE) es un núcleo que tiene pequeñas neuronas que

sintetizan ACh, la cual es liberada dentro del propio núcleo. En todos los casos, el bloqueo de receptores colinérgicos en estas estructuras produce amnesia (31).

Analizaremos el caso del neoestriado. Esta estructura forma parte de los ganglios basales y, como tal, tiene funciones de regulación de la actividad motora. Sin embargo, también es una estructura polisensorial, es decir, es activada por la estimulación periférica (táctil, visual, nociceptiva) y participa en la modulación de dichas entradas sensoriales. En otras palabras, es un núcleo que puede integrar la información que se deriva de una situación de aprendizaje.

Estas características funcionales del neoestriado dieron la justificación para tratar de determinar si estaba implicada en procesos mnémicos. Ahora sabemos que la lesión de este núcleo produce marcadas deficiencias en la adquisición y la retención de muchos tipos de aprendizaje (9). Como ya se indicó, el estriado contiene una población de interneuronas que sintetizan y liberan ACh.

La participación de la ACh estriatal en procesos de memoria está bastante documentada. El bloqueo de los receptores muscarínicos, que son un tipo de receptores colinérgicos, del neoestriado produce deficiencias en la adquisición (24) y ejecución (34) de una tarea de prevención activa. La participación del neoestriado en la prevención pasiva (en la cual los animales aprenden a evitar que se les aplique un leve choque eléctrico en las patas) también ha sido extensamente estudiada. Se ha encontrado, consistentemente, que la aplicación de atropina o escopolamina^{***} en la región anterodorsal de este núcleo, poco después del entrenamiento, produce un estado amnésico significativo (15, 30). El efecto amnésico de las inyecciones intraestriatales de atropina depende tanto de la dosis como del tiempo: conforme la dosis del bloqueador aumenta también se incrementa la deficiencia en la retención (14); cuando las inyecciones se administran más cercanas en tiempo al momento del entrenamiento, el estado amnésico es mayor (33).

Consistentes con estos resultados encontramos los datos dados a conocer por Sandberg y colaboradores (39). Estudiaron los efectos que sobre la prevención pasiva tiene la aplicación, en el neoestriado, de AF64A (droga neurotóxica que destruye selectivamente las neuronas colinérgicas). Encontraron una profunda interferencia en la adquisición y retención de la tarea. Por el contrario, la facilitación de la actividad de la ACh del neoestriado, inducida por la inyección intraestriatal de colina (sustancia precursora de la ACh), produce una mejoría significativa en la retención y ejecución de este

aprendizaje (11, 40). Como una confirmación de los resultados anteriores, Barker y colaboradores (3) demostraron que la síntesis de ACh del neostriado está incrementada después del entrenamiento de prevención pasiva.

Con respecto a otros tipos de aprendizajes, la inyección intraestriatal de drogas anticolinérgicas produce deficiencias en la adquisición y ejecución de una tarea que consiste en presionar una palanca, para así recibir alimento (4, 35). Como en el caso de la prevención pasiva, la inyección de colina o de acetilcolina en el caudado también mejora significativamente el desempeño en esta tarea (28).

Como hemos visto, existen suficientes evidencias experimentales que apoyan la hipótesis de que tanto el neostriado como la ACh son necesarios para el establecimiento de la memoria. Sin embargo, una serie de estudios indicó que esta postulación no es generalizable a todas las situaciones en las que el aprendizaje se lleva a cabo.

En 1977 Prado-Alcalá y Cobos-Zapaín informaron que inyecciones de atropina en el núcleo caudado no alteraron la ejecución de gatos que habían sido entrenados para presionar una palanca (27). Un estudio previo demostró que este tratamiento producía un estado amnésico en la misma especie animal, que había sido entrenada en la misma tarea (35). La única diferencia entre esos dos experimentos era que los animales del primer estudio habían sido sobrentrenados (es decir, durante 30 sesiones, en lugar de las 10 o 15 sesiones habituales).

Experimentos subsecuentes han confirmado el efecto protector del sobrentrenamiento. Ratas entrenadas para presionar una palanca, durante cinco, 15 o 25 sesiones, fueron inyectadas en el neostriado con escopolamina. Se encontró una deficiencia significativa en la retención en los grupos entrenados durante cinco y 15 sesiones, pero no se encontró ninguna deficiencia en el grupo entrenado durante 25 sesiones (32).

En un intento para determinar la generalidad del efecto protector de una experiencia de aprendizaje incrementada, los efectos de la atropina y la escopolamina inyectadas en el neostriado se determinaron en ratas que habían sido entrenadas en la tarea de prevención pasiva. Primero, el conocido efecto amnésico de la escopolamina fue confirmado. Con el fin de incrementar la experiencia de aprendizaje, algunos grupos de ratas fueron entrenados utilizando choques eléctricos de intensidades dos o cuatro veces mayores que las necesarias para establecer el aprendizaje y obtener el efecto amnésico de la escopolamina. En estas condiciones, la escopolamina fue totalmente inefectiva para producir cambios en la retención de la tarea (8, 14).

Estos resultados se presentaron como un fenómeno importante, nunca antes descrito, que tiene enormes implicaciones teóricas relacionadas con el funcionamiento del sistema nervioso. Es decir, estamos ante una situación en la cual un sistema neuroquímico que es esencial para el establecimiento de la memoria deja de ser necesario para que se desarrolle ese proceso cuando la experiencia de aprendizaje se incrementa (por haber aumentado el valor del reforzador empleado).

En otras palabras, este conjunto de datos indica que: *a)* la ACh estriatal es necesaria para la adquisición, consolidación y ejecución de conductas aprendidas y *b)* en condiciones de sobrentrenamiento (incremento en el número de sesiones de entrenamiento) o de sobrerreforzamiento (incremento en la estimulación nociceptiva), esas funciones mnémicas pueden desarrollarse sin la participación de la ACh del neostriado. Estos datos también indican que durante una experiencia incrementada otros sistemas neuroquímicos, localizados fuera del estriado, suplen las funciones que habían estado mediadas por la ACh estriatal.

Para someter a la prueba experimental esta última posibilidad, decidimos producir una interferencia generalizada del funcionamiento del caudado, inyectando xilocaína o altas concentraciones de cloruro de potasio^{****} en esta estructura. Como era de esperarse, estos tratamientos produjeron un marcado estado amnésico en animales sometidos a un entrenamiento “normal”, pero resultaron totalmente inefectivos para alterar la memoria cuando los animales fueron sobrentrenados o sobrerreforzados (26, 29, 32).

El efecto protector del incremento en la experiencia de aprendizaje también se ha encontrado al explorar otras áreas cerebrales. Por ejemplo, se han publicado informes en los que se describe que la interferencia con la actividad sináptica de la amígdala (25, 42), el tálamo (23) y la *substantia nigra* (6) produce deficiencias en la memoria, y que dicha interferencia es inocua cuando los sujetos de experimentación son sobrentrenados o sobrerreforzados.

¿Cómo podemos integrar toda esta información en el contexto de la localización del engrama? Desde nuestro punto de vista, estos datos son suficientes para permitir la propuesta de un modelo teórico que puede explicar los fenómenos que probablemente ocurren en el sistema nervioso central durante el aprendizaje de tareas mediadas por entrenamiento normal e incrementado (sobrentrenamiento y sobrerreforzamiento).

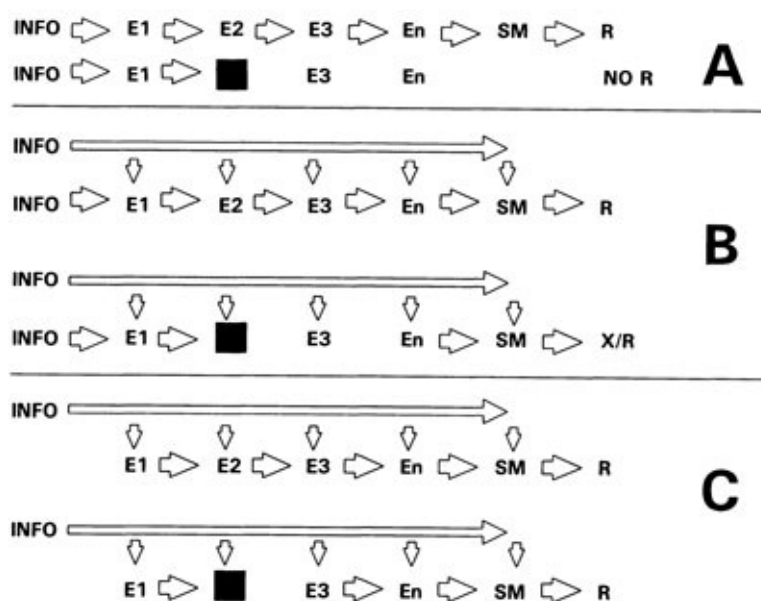


FIGURA XI.1. Representación esquemática del modelo propuesto, que explica la manera en que la memoria se establece en condiciones de bajo entrenamiento, y durante procesos de sobrentrenamiento y sobrerreforzamiento. En el caso A, durante la adquisición de un aprendizaje, las estructuras (E1, E2, E3... En) implicadas en el procesamiento y/o almacenamiento de la información (INFO) están conectadas funcionalmente en serie, de tal manera que es necesaria la participación de todas y cada una de ellas para que este proceso se lleve a cabo y así sea posible la ejecución de la respuesta aprendida (R) una vez que se han activado los sistemas motores correspondientes (SM). Cuando se interfiere con la actividad de cualquiera de ellas (■), cesa el flujo de información necesaria para la consolidación de la memoria y no es posible observar la respuesta aprendida (NO R). Conforme se incrementa la experiencia de aprendizaje, la información derivada de la situación sigue dos rutas: la original (a través de las estructuras conectadas en serie) y, en virtud de una reorganización funcional, parte de la información también sigue por una vía adicional, en paralelo con la anterior. Para que se consolide la memoria es necesario que ambas vías sean activadas, como se muestra en B. Cuando alguna de las estructuras del sistema deja de funcionar normalmente, entonces sólo se integrará la información que fluye a través de la nueva conexión funcional (en paralelo), de tal manera que se perderá parte de la información y solamente habrá una consolidación parcial, que se traducirá en una deficiencia en la ejecución de la respuesta (X/R). Por último, cuando el aprendizaje se ha establecido perfectamente, a través del sobrentrenamiento o sobrerreforzamiento, ocurre lo que se representa en C. Ahora la información ingresa al sistema solamente a través de las nuevas conexiones que dieron lugar a la activación en paralelo. Si en estas condiciones se interfiere con la actividad de alguna de las estructuras del sistema, el resto de las estructuras tendrá acceso a la información, estableciéndose la consolidación de la memoria y, por lo tanto, se podrá manifestar la respuesta. En esta situación, a pesar de que todas las estructuras participan en el proceso, ninguna de ellas es indispensable para que éste se realice.

Proponemos que la actividad colinérgica estriatal es indispensable para la adquisición de respuestas condicionadas en las que el número de ensayos o

sesiones de entrenamiento sea suficiente para que se logre una ejecución asintótica, así como para aquellas tareas en las que se aplican estímulos nociceptivos de intensidad suficiente para que los animales aprendan a evitarlos. En estas situaciones, como ya vimos, la actividad de otras estructuras cerebrales también es esencial para el establecimiento de la memoria (entre ellas el hipocampo, la amígdala y la *substantia nigra*). En otras palabras, estas estructuras estarían conectadas en serie, de tal manera que la lesión o cualquier otro tipo de manipulación que interfiera con el funcionamiento normal de cualquiera de ellas tendrá como consecuencia la incapacidad para el establecimiento permanente de la memoria.

En la medida en que la experiencia de un aprendizaje particular se repite (sobrentrenamiento), o cuando la intensidad de los estímulos adversos que se aplican durante aprendizajes del tipo de la prevención pasiva se incrementa (sobrerreforzamiento), entonces las mismas estructuras (y probablemente algunas otras estructuras) también participan en la consolidación de la memoria. Sin embargo, en estas circunstancias ninguna de ellas es esencial para que se presente el fenómeno mnémico, ya que la activación de sólo algunas de ellas será suficiente. En otras palabras, cuando un sujeto es sometido a una experiencia incrementada de aprendizaje las estructuras implicadas sufren un rearrreglo funcional, comportándose como si estuviesen conectadas en paralelo. Así, a pesar de que alguna o algunas de esas regiones cerebrales no tengan una actividad normal, la información derivada de la experiencia de aprendizaje podrá llegar a las otras estructuras, las cuales se encargarán de que los procesos mnémicos correspondientes se lleven a cabo. Este nuevo modelo que proponemos está representado esquemáticamente en la figura XI.1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bammer, G. (1982). "Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: A review and some new results". *Neurosci. Biobehav. Rev.* 6: 247-296.
2. Bartus, R. T., Dean, R. L., Pontecorvo, M. J. y Flicker, C. (1985). "The cholinergic hypothesis: A historical overview, current perspectives, and future directions". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 44: 332-358.
3. Barker, L. A., Glick, S. A., Green, J. P. y Khandelwal, J. (1982). "Acetylcholine metabolism in the rat hippocampus and striatum following one-trial passive training". *Neuropharmacology* 21: 183-185.
4. Bermúdez-Rattoni, F., Mújica-González, M. y Prado-Alcalá, R. A. (1986). "Is cholinergic

activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors?" *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24: 715-719.

5. Breasted, J. H. (1930). *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. The University of Chicago Press. Chicago.
6. Cobos-Zapiain, G. G. y Prado-Alcalá, R. A. (1986). "Aplicación de picrotoxina en la *substantia nigra* reticulada: efectos sobre la memoria de largo plazo en una tarea sobrentrenada". *XXIV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas*. México.
7. Davis, W. J. y Squire, L. R. (1984). "Protein synthesis and memory: A review". *Psychol. Bull.* 96: 518-559.
8. Díaz del Guante, M. A., Rivas-Arancibia, S., Quirarte, G. y Prado-Alcalá, R. A. (1990). "Over-reinforcement protects against memory deficits induced by muscarinic blockade of the striatum". *Bol. Estud. Med. Biol. Mex.* 38: 49-53.
9. Divac, I. y Oberg, R. G. E. (1979). *The Neostriatum*. Oxford. Pergamon Press.
10. Ebbinghaus, H. (1885). *Memory. A Contribution to Experimental Psychology*. Traducido por H. A. Ruger y C. E. Bussenius. Nueva York. Teachers College. Columbia University, Nueva York.
11. Fernández, S. M., Solodkin, H. M. y Prado-Alcalá, R. A. (1977). "Blockade and activation of caudate cholinergic activity. Effects on passive avoidance". *Neurosci. Abstr.* 3: 232.
12. Fibiger, H. C. (1991). "Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence". *Trends Neurosci.* 14: 220-223.
13. Greenough, W. T. (1984). "Structural correlates of information storage in the mammalian brain: A review and hypothesis". *Trends in Neurosci.* 7: 229-233.
14. Giordano, M. y Prado-Alcalá, R. A. (1986). "Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24: 905-909.
15. Haycock, J. W., Deadwyler, S. A., Sideroff, S. I. y McGaugh, J. L. (1973). "Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat". *Exp. Neurol.* 41: 201-213.
16. Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behaviour*. Wiley. Nueva York.
17. James, W. (1890). *Principles of Psychology*. Holt. Nueva York.
18. John, E. R. (1972). "Switchboard versus statistical theories of learning and memory". *Science* 177: 850-864.

19. Kandel, E. R. y Schwartz, J. H. (1982). "Molecular biology of learning: Modification of transmitter release". *Science* 218: 433-442.
20. Konorski, J. (1948). *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge University Press. Cambridge.
21. Korsakoff, S. S. (1887). "Disturbance of psychic function in alcoholic paralysis and its relation to the disturbance of the psychic sphere in multiple neuritis of non-alcoholic origin". *Vestn. Psychiatri*. 4: fasc. 2.
22. Lashley, K. S. (1950). "In search of the engram". *Symp. Soc. Exp. Biol.* 4: 454-482.
23. Markowitsch, H. J., Kessler, J. y Streicher, M. (1985). "Consequences of serial cortical, hippocampal, and thalamic lesions and of different lengths of overtraining on the acquisition and retention of learning tasks". *Behav. Neurosci.* 99: 233-256.
24. Neill, D. B. y Grossman, P. S. (1970). "Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate of rats". *J. Comp. Physiol. Psychol.* 71: 311-317.
25. Parent, M. B., Tomaz, C. y McGaugh, J. L. (1992). "Increased training in an aversively motivated task attenuates the memory-impairing effects of post-training N-methyl-D-aspartate-induced amygdala lesions". *Behav. Neurosci.* 106: 789-797.
26. Pérez-Ruiz, C. y Prado-Alcalá, R. A. (1989). "Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum: Protective effect of the negative reinforcer". *Brain Res. Bull.* 22: 599-603.
27. Prado-Alcalá, R. A. y Cobos-Zapiain, G. G. (1977). "Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience". *Brain Res.* 138: 190-196.
28. Prado-Alcalá, R. A. y Cobos-Zapiain, G. G. (1979a). "Improvement of learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus". *Neurosci. Lett.* 14: 253-258.
29. Prado-Alcalá, R. A. y Cobos-Zapiain, G. G. (1979b). "Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a moving engram". *Brain Res.* 172: 577-583.
30. Prado-Alcalá, R. A., Cruz-Morales, S. E. y López-Miro, F. A. (1980a). "Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance". *Neurosci. Lett.* 18: 339-345.
31. Prado-Alcalá, R. A., Fernández-Ruiz, J. y Quirarte, G. L. (1993). "Cholinergic neurons and memory". En: T. W. Stone (comp.). *Synaptic Transmission* 2. Taylor and Francis. Londres, pp. 57-69.
32. Prado-Alcalá, R. A., Kaufmann, P. y Moscona, R. (1980b). "Scopolamine and KCl injections into the caudate-putamen. Overtraining-induced protection against deficits of learning". *Pharmacol.*

Biochem. Behav. 12: 249-253.

33. Prado-Alcalá, R. A., Signoret, L. y Figueroa, M. (1981). "Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15: 633-636.
34. Prado-Alcalá, R. A., Cepeda, G., Verduzco, L., Jiménez, A. y Vargas-Ortega, E. (1984). "Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance". *Neurosci. Lett.* 51: 31-36.
35. Prado-Alcalá, R. A., Grinberg, Z. J., Álvarez-Leefmans, F. J., Gómez, A., Singer, S. y Brust-Carmona, H. (1972). "A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses". *Psychopharmacologia* 25: 339-346.
36. Ramón y Cajal, S. (1911). *Histologie du Systeme Nerveux de L'homme et des Vertebrates*. Maloine. París.
37. Ribot, T. (1881). *Les Maladies de la Memoire*. Germer Baillere. París. Traducido al inglés: (1882) *Diseases of Memory*. Appleton Century Crofts. Nueva York.
38. Rosenzweig, M. R. (1979). "Responsiveness of brain size to individual experience. Behavioral and evolutionary implication". En: M. E. Hahn, C. Jensen y B. Dudek (comps.). *Development and Evolution of Brain Size: Behavioral Implications*. Academic Press. Nueva York, pp. 263-294.
39. Sandberg, K., Sanberg, P. R., Hanin, I., Fisher, A. y Coyle, J. T. (1984). "Cholinergic lesion of striatum impairs acquisition and retention of a passive avoidance response". *Behav. Neurosci.* 98: 162-165.
40. Solana-Figueroa, R. y Prado-Alcalá, R. A. (1990). "Retrograde amnesia produced by intrastriatal atropine and its reversal by choline". *Life Sci.* 46: 679-686.
41. Squire, L. R. (1987). "Memory and Brain". Oxford University Press. Oxford.
42. Thatcher, R. W. y Kimble, D. P. (1966). "Effect of amygdaloid lesions on retention of an avoidance response in overtrained and non-overtrained rats". *Psychonomic Sci.* 6: 9-10.
43. Warburton, D. M. y Wesnes, K. (1984). "Drugs as research tools in Psychology: Cholinergic drugs and information processing". *Neuropsychobiology* 11: 121-132.

XII. CEREBRO Y LENGUAJE

JOSÉ MARCOS-ORTEGA

QUE LA capacidad de hablar y comprender el lenguaje depende del cerebro es, en la actualidad, lugar común. La gente de mediana cultura sabe, además, que las funciones relacionadas con el lenguaje se localizan en la corteza del hemisferio cerebral izquierdo, donde, de manera más precisa, existen áreas especializadas para la comprensión y para la expresión.

Este saber común que no es absolutamente verdadero posee su propia historia, la cual, por cierto, ha sido contada en no pocas ocasiones. Muchas de las monografías sobre la relación cerebro-lenguaje son excelentes y, en cierto modo, insuperables. El único sentido que encuentro para abordar nuevamente el tema es que el avance científico en esta área, sobre todo el de las últimas dos décadas del siglo xx, ha permitido reconsiderar lo ampliamente conocido desde una nueva perspectiva. Con todo el riesgo, por supuesto, que la falsa interpretación de lo novedoso implica.

LA FRENOLOGÍA

La primera ocasión en que se propone que existe relación entre el cerebro y el lenguaje, de acuerdo con el criterio moderno que exigiría, al menos, una formulación explícita, puede situarse hacia el año 3000 a.C., en un papiro egipcio descubierto en 1862, cuya autoría se atribuye a Imhotep: “Aquel que sufre una herida en la sien, que le perforó el hueso temporal, mientras pierde sangre por las ventanas de la nariz sufre una rigidez del cuello y no puede hablar”.

Sin considerar algunas otras observaciones esporádicas y circunstanciales, la relación cerebro-lenguaje se establece de manera definitiva en el siglo xix, en el marco de la frenología, disciplina pseudocientífica que pretendía que las características mentales de los individuos podían descubrirse a través de la inspección y la palpación de las protuberancias craneales.

El más conocido representante de esta disciplina, Franz Joseph Gall, quien también fue uno de los mejores anatomistas del cerebro en su época, y el primero en señalar la importancia de la sustancia gris de los hemisferios cerebrales, así como su relación con las fibras de sustancia blanca, había creído notar que las personas parlanchinas tenían grandes ojos, por lo que infirió que tal prominencia era causada por hipertrofia de las regiones supraorbitales del cerebro, donde, por lo tanto, debía localizarse la *capacidad* del lenguaje.

Gall publicó esta idea por primera vez en 1810. En 1825, su discípulo Bouillaud escribió un informe intitulado “Investigaciones clínicas que permiten demostrar que la pérdida del lenguaje hablado corresponde a la lesión de los lóbulos anteriores del cerebro y confirman la opinión de Gall acerca de la localización del lenguaje articulado”.

Cincuenta años después de los trabajos de Gall, Aubertin, yerno de Bouillaud y defensor de la frenología y en particular de las ideas de su suegro, era un miembro importante de la Sociedad Antropológica de París. Como también era amigo de Paul Broca le brindó con beneplácito la oportunidad de exponer sus descubrimientos ante la Sociedad en el contexto de un debate sobre las teorías frenológicas acerca de la localización de las funciones cerebrales.

Broca presentó allí, en 1861, el cerebro del paciente Leborgne, cuya enfermedad, antes de causarle la muerte, había evolucionado durante más de 20 años y, en lo relativo al lenguaje, se había manifestado en la total imposibilidad del paciente para la expresión verbal, con la aparente conservación de la capacidad para comprender el lenguaje. Broca denominó *afemia* a esta alteración del lenguaje. Más tarde, el nombre convencional, introducido por Trousseau, sería *afasia*.

El examen del cerebro en la autopsia demostró que la lesión responsable de las manifestaciones clínicas del paciente se localizaba en el lóbulo frontal izquierdo. Se trataba de un quiste ubicado en el pie de la tercera circunvolución frontal, zona que actualmente se denomina *área de Broca*. Al puncionar el quiste y permitir que su contenido líquido fluyera, Broca observó que en el área subyacente la masa encefálica estaba anormalmente reblandecida, y que el reblandecimiento se proyectaba hacia la profundidad del cerebro y hacia el lóbulo parietal. Broca interpretó estos hallazgos y los correlacionó con la evolución clínica del paciente: en una primera etapa con duración de 10 años, la zona lesionada debió estar circunscrita en el pie de la tercera circunvolución frontal y provocar trastornos exclusivamente en el habla; en la segunda etapa, de otros 10 años de evolución, la lesión se extendió hacia la corteza motora adyacente y ocasionó hemiparesia derecha; en la tercera etapa, la lesión penetró hacia la profundidad del cerebro y causó parálisis de la pierna derecha.

La divulgación de los descubrimientos de Broca fue un éxito para la frenología. Al analizar sus implicaciones, él mismo concluyó que tales hallazgos refutaban la tesis de que las funciones intelectuales conciernen a todo el cerebro, y predijo que la frenología de las circunvoluciones

remplazaría la frenología de las protuberancias craneales.

Además de apoyar a la frenología, las investigaciones de Broca permitieron diferenciar dos tipos de comunicación: lingüística y no lingüística; y, dentro de la comunicación lingüística, distinguir la comprensión y la expresión, al localizar esta última capacidad en el área de Broca. Hizo también observaciones relativas a las asimetrías cerebrales que se confirmaron algunos decenios después. E instauró la afasia, es decir, el estado patológico en que se trastorna el lenguaje por causa de una lesión cerebral, como objeto de estudio privilegiado para la investigación de las relaciones entre el cerebro y el lenguaje.

EL MODELO CONEXIONISTA

Sin negar la relevancia de los descubrimientos de Broca, hoy parece justo considerar que el trabajo de Wernicke, realizado pocos años después, fue más trascendente para el desarrollo de la exploración del sustrato neurológico del lenguaje, tanto por los excelentes investigadores que siguieron su escuela, como por la línea teórica que trazó, alejada de las preocupaciones de la frenología y, por lo tanto, más lúcida que la de Broca.

A Wernicke se le otorga el crédito por el descubrimiento de una forma de afasia sensorial en la que no se trastorna la expresión verbal, como en la afasia de Broca, sino que se manifiesta por alteraciones en la comprensión del lenguaje; pues aunque estos casos fueron descritos antes por Bastian y Schmidt en 1869 y 1871, respectivamente, fue Wernicke quien en 1874 demostró con exámenes *post mortem* que la lesión responsable de esta patología se localiza en el tercio medio de la primera circunvolución temporal, zona que desde entonces se denomina *área de Wernicke*.

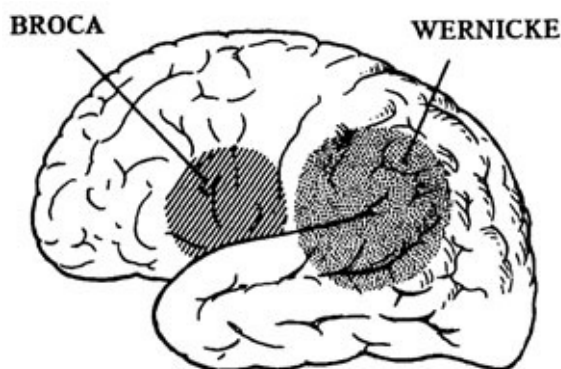


FIGURA XII.1. Imagen lateral del hemisferio cerebral izquierdo. Localización aproximada, según Broca y Wernicke, de las áreas de la corteza que participan en la expresión verbal (Broca) y en la comprensión del lenguaje (Wernicke).

Con el esbozo de un modelo teórico conexionista, según el cual, *grosso*

modo, las funciones cerebrales son resultado de la actividad de diferentes centros cerebrales interconectados, Wernicke explicó los signos de la afasia sensorial, los cuales incluyen, además de los trastornos en la comprensión, ciertas alteraciones particulares en la expresión. Ambos tipos de trastornos se deben al daño en las zonas del cerebro especializadas en la comprensión del lenguaje, que, además de alterar esta función, impide la “corrección interna” de la actividad de la zona motora del lenguaje, aunque esta última no esté dañada.

Con base en estos hallazgos, Wernicke predijo la existencia de un tercer tipo clínico de afasia, el cual debía ocurrir cuando la lesión no afectara ni la zona motora del lenguaje ni la de la comprensión, sino las vías que las conectan. Correctamente anticipó que en esta afasia habría trastornos de la expresión similares a los de la afasia sensorial, pero sin alteraciones en la comprensión. Supuso erróneamente que la zona a través de la cual se conectaban las áreas para la expresión y la comprensión era el lóbulo de la ínsula. Años más tarde, Constantin von Monakow estableció que la comunicación se establece a través del fascículo arcuato.

En 1885 Ludwig Lichtheim describió tales casos de afasia y añadió en su descripción un signo que Wernicke bien podría haber predicho, y que es el que mejor caracteriza esta forma clínica que actualmente se conoce como afasia de conducción, el cual consiste en la incapacidad de repetir. Con fundamento en este modelo conexionista, Lichtheim anticipó la existencia de una forma clínica denominada sordera verbal o *sordera pura a las palabras*, que ocurre por desconexión entre los centros de la audición y las áreas de la comprensión del lenguaje, lo cual sería demostrado por Hugo Karl Liepmann en 1898.

En el marco de esta perspectiva conexionista para explicar las funciones cerebrales, Joseph Jules Déjérine aportó nuevas pruebas en 1892, con el elegante análisis anatómico y clínico de la alexia sin agrafia, estado patológico en el que los pacientes no pueden leer pero sí son capaces de escribir. Déjérine propuso una explicación fisiopatológica con referencia a un paciente cuyo examen *post mortem* reveló un infarto en el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda que afectaba la corteza occipital izquierda, la sustancia blanca periventricular del lóbulo occipital izquierdo y pequeñas porciones del *splenium* del cuerpo calloso. Con base en estos hallazgos, Déjérine explicó la fisiopatología del trastorno en términos de una desconexión entre los hemisferios cerebrales que impide transmitir la información visual del hemisferio derecho intacto al centro del lenguaje escrito localizado en la circunvolución angular izquierda. Es decir: el

hemisferio izquierdo está imposibilitado para la percepción visual, y la información visual procesada por el hemisferio derecho no llega al hemisferio izquierdo, donde están las áreas especializadas para el lenguaje oral y escrito, porque ambos hemisferios están desconectados como resultado de la lesión en el *splenium* del cuerpo calloso. En la actualidad, ésta es aún la explicación más satisfactoria para el síndrome de alexia sin agrafia.

Finalmente, Lichtheim elaboró hacia 1885 una propuesta formal del modelo conexionista que sería el fundamento, implícito o explícito, de gran parte de las teorizaciones sobre los trastornos del lenguaje durante los siguientes 50 años, hasta que Norman Geschwind en 1965 reformuló el modelo, por lo que conviene detenernos en él para concluir este apartado.

Lichtheim reconoció dos áreas en el cerebro asociadas con el lenguaje: la de Broca (M) y la de Wernicke (A), la primera relacionada con la expresión y la segunda con la comprensión (fig. XII.2). Estuvo de acuerdo con Wernicke al postular que entre ellas existe una conexión. Además, propuso que ambas se conectaban con lo que él llamó un *área conceptual* (B), difusamente localizada en el cerebro. Representó también las conexiones entre la zona motora (M) y la musculatura oral (M), y entre la audición periférica (A) y la zona de Wernicke (A).

De acuerdo con este esquema, los trastornos del lenguaje se producen bien por daño en las zonas anteriormente mencionadas, bien por lesión en las vías que las conectan, de tal modo que los tipos de afasia cuya existencia el modelo predice son los siguientes: 1) afasia motora, con trastornos en la expresión por lesión en el área de Broca (M); 2) afasia sensorial, con trastornos en la comprensión por daño en el área de Wernicke (A); 3) afasia de conducción, con trastornos en la repetición por daño en las vías que conectan las áreas de Broca (M) y Wernicke (A); 4) afasia motora transcortical, con las mismas manifestaciones que la afasia motora pero sin trastornos en la repetición, ocasionada por interrupción de la conexión entre el *área conceptual* (B) y el área de Broca (M); 5) afasia motora subcortical, caracterizada por trastornos exclusivos de la articulación por daño a la conexión entre el área de Broca (M) y la musculatura oral (m); 6) afasia sensorial transcortical, con trastornos en la comprensión pero sin dificultad para la repetición, causada por interrupción de las vías que conectan el área de Wernicke (A) con el *área conceptual* (B), y 7) afasia sensorial subcortical o sordera verbal, por daño en la comunicación entre el área auditiva (a) y el área de Wernicke (A).

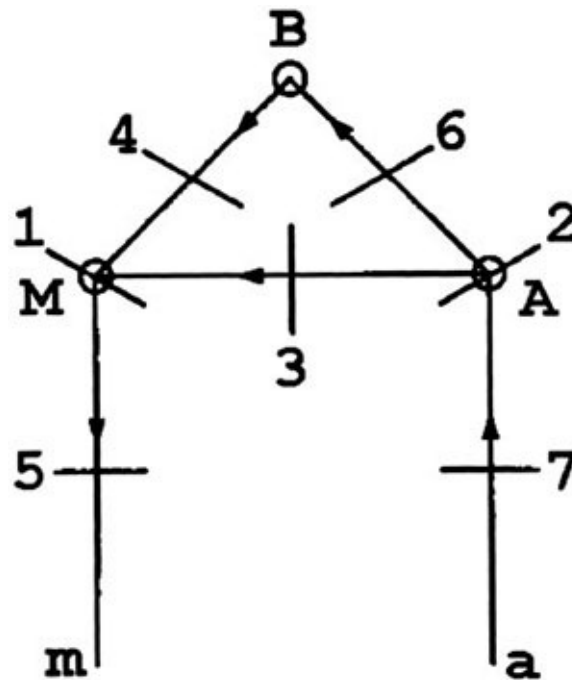


FIGURA XII.2. Esquema propuesto por Lichtheim en 1885 donde se representan las conexiones entre las estructuras que intervienen en la producción y la comprensión del lenguaje. B = área conceptual; M = área de Broca (expresión); A = área de Wernicke (comprensión); m = musculatura oral; a = audición periférica. El modelo predice la existencia de siete diferentes trastornos del lenguaje, que dependen de que la lesión se localice en las áreas mencionadas o en las conexiones entre ellas.

CRÍTICAS AL CONEXIONISMO

Si bien las décadas posteriores al descubrimiento del área de Broca se caracterizaron por investigar los trastornos del lenguaje desde perspectivas localizacionistas y conexionistas, hubo desde el principio excepciones. Jackson permaneció al margen de la tendencia localizacionista y, de hecho, en su tiempo se manifestó en contra de las teorías de Broca.

Las ideas de Jackson en 1874, expuestas con escasas alusiones al sustrato neurológico, consistían en considerar la conducta y la actividad nerviosa como el resultado de la superposición de funciones cada vez más complejas sobre capacidades básicas. También Freud, en 1891, criticó el modelo conexionista y puntualizó la necesidad de incluir en el estudio de la afasia descripciones psicológicas. Señaló, además, un defecto grave de la argumentación conexionista: según él, las observaciones que se habían hecho sobre la afasia no permitían extraer lógicamente la conclusión de que las funciones elementales estuvieran localizadas en diferentes “centros” y que las funciones complejas resultaran de la conexión entre estos centros.

Por su parte, en 1906 Pierre Marie negó que existieran variedades clínicas de la afasia. Argumentó que existía una forma única, la afasia de Wernicke, en

la cual la comprensión estaba siempre alterada como resultado de una deficiencia en lo que él llamó la *inteligencia general*. Este trastorno lo ocasionaban, según él, lesiones posteriores, témporo-parietales, en el hemisferio dominante. Proporcionó como evidencia el propio cerebro del paciente de Broca y demostró que, en efecto, la lesión se extendía hasta incluir la circunvolución supramarginal y penetraba profundamente en la sustancia blanca. También elaboró una prueba para explorar la comprensión, muy breve y muy ingeniosa, en la que todos los pacientes afásicos fracasaban. Con estas evidencias pretendió demostrar que la comprensión siempre se altera y que el área de Broca no guarda relación alguna con el lenguaje; añadió que la atribución de funciones lingüísticas a los lóbulos frontales tenía su origen en las observaciones que Gall hizo sobre los jóvenes exoftálmicos de Black Forest. La postura crítica de Marie era exagerada, según los términos en que él la planteaba, pero sus conclusiones resultaron esencialmente verdaderas, como se verá más adelante.

Así como un factor para el prestigio alcanzado por la escuela alemana de neurología en el siglo XIX se encuentra en ciertos acontecimientos no relacionados directamente con la ciencia, en la misma forma la escuela fundada por Wernicke, inclusive él mismo, cayó en el descrédito inmerecidamente por razones también históricas; concretamente, el fin de la primera Guerra Mundial.

Después de 1920 el modelo conexionista se había desprestigiado tanto como el modelo localizacionista, y las nuevas tendencias tuvieron como representantes a Pierre Marie en Francia, Von Monakow en Suiza, Head en Inglaterra y, más tarde, Goldstein en Alemania.

Von Monakow desarrolló en 1914 el concepto de diasquisis para explicar las alteraciones que se producen en el tejido cerebral sano por su proximidad con una zona lesionada, lo que implica que el daño en la patología cerebral no se limita a zonas precisamente circunscritas, por lo que los trastornos del lenguaje tampoco son resultado de una lesión única y localizable en el examen *post mortem*.

Head basó sus argumentos en 1926 sobre los resultados proporcionados por ciertos experimentos de estimulación del cerebro en animales, y en sus observaciones sobre el síndrome que él denominó *afasia nominal*. Negó toda posibilidad de localizar centros del lenguaje y, en general, funciones en el cerebro.

Finalmente, en esta línea teórica de modelos que implicaban la participación global del cerebro en el lenguaje, Goldstein en 1948 intentó

explicar, con una perspectiva psicológica fundada en la Gestalt, las variedades de la afasia como diferentes manifestaciones de la incapacidad patológica para conseguir la “actitud abstracta” necesaria para la elaboración y la comprensión del lenguaje.

LA LINGÜÍSTICA

Si ahora parece de sentido común considerar que en el estudio de las patologías del lenguaje deben intervenir especialistas en lingüística, este hecho no fue reconocido sino hasta los años setenta, con excepción de los investigadores que más adelante se mencionarán.

La carencia de perspectivas teóricas sólidas acerca del lenguaje de que adolecen las investigaciones reseñadas anteriormente hizo que el estudio de la relación cerebro-lenguaje desembocara casi indefectiblemente en hallazgos contradictorios o difíciles de comprender.

En efecto, con aproximaciones tan simplistas al fenómeno lingüístico que sólo distinguían la expresión y la comprensión, no es de extrañar que el comportamiento de los pacientes con daño cerebral pareciera asistemático. Por eso Marie, como antes se expuso, prefirió considerar que existía un tipo único de afasia en el que la comprensión estaba siempre alterada. Y Head fue aún más drástico al señalar que el lenguaje de los afásicos no sólo era asistemático, sino realmente caótico, de modo que la posibilidad de atribuir funciones lingüísticas específicas a determinadas áreas cerebrales era nula.

Los obstáculos que enfrentó la investigación surgieron de la aceptación, explícita o implícita, de dos presupuestos falsos. El primero es que hay sólo dos procesos lingüísticos, comprensión y expresión, y que, por lo tanto, en el caso de existir una relación anatómico-funcional entre cerebro y lenguaje, ésta debe referirse a tales aspectos. El segundo consistió en trabajar sobre la base de que para el estudio de la relación cerebro-lenguaje la aproximación clínico-patológica era suficiente.

Hubo, sin embargo, otros intentos por aprehender los fenómenos a través de la patología desde los marcos formales de la lingüística. No obstante, antes de comentarlos conviene exponer de manera sucinta los antecedentes que posibilitaron tal enfoque. La lingüística se vuelve científica, de acuerdo con los criterios modernos, también en la segunda mitad del siglo XIX, cuando se hace posible elaborar predicciones, formular hipótesis y verificarlas. Esto no significa que los estudios anteriores carezcan de relevancia, sino que pueden caracterizarse por sus pretensiones descriptivas, fundamentalmente gramaticales, en lo que, por otra parte, el nivel de profundidad alcanzado era

ya muy notable.

En el siglo XIX las condiciones fueron propicias para que se produjera el salto. Y no es de extrañar que ocurriera en el seno de la gramática. Suele ubicarse el nacimiento de la lingüística en el contexto de la gramática comparada, con el descubrimiento de la afinidad entre las lenguas germánicas, las romances y el sánscrito, es decir, la familia lingüística indoeuropea.

Es justamente un representante de esta escuela de gramática histórica y comparada a quien se considera el fundador de la lingüística moderna: Ferdinand de Saussure. Entre sus ideas, expuestas en un libro publicado póstumamente por sus alumnos en 1915 y sobre las que se funda el estructuralismo, conviene mencionar dos que tienen incidencia directa en el tema que nos ocupa.

Saussure propuso que para la identificación de las unidades lingüísticas el procedimiento consiste en establecer oposiciones entre ellas, de modo que cada unidad se defina por la manera de oponerse a otras unidades dentro del sistema. Con este recurso es posible no sólo aislar las unidades, sino también formular el concepto de nivel lingüístico. Así, dicho de manera simplificada, la lengua aparece como una estructura construida con unidades básicas que se integran en diferentes niveles. El nivel inferior es el de los sonidos, considerados como fenómenos puramente acústicos y articulatorios. Las unidades de este nivel, estudiadas por la fonética, se conjugan para construir unidades del nivel superior, ya propiamente lingüístico, constituido por fonemas. Estos últimos se combinan para integrarse en unidades léxicas o palabras. La combinación de éstas, de acuerdo con reglas morfológicas y sintácticas, hace que en un nivel superior las unidades sean oraciones, cuya combinación coherente, a su vez, da lugar a unidades del nivel textual o discursivo. En este esquema, la semántica, es decir el significado, es una dimensión ubicua presente en todos los niveles.

Es interesante notar que los trastornos del lenguaje ocasionados por daño cerebral pueden afectar selectivamente cada uno de estos niveles y provocar alteraciones específicas, ya sea en los procesos de comprensión, en los de expresión o en ambos. En el nivel fonético el trastorno puede consistir en sordera a las palabras o anartria (incapacidad para articular sonidos). En el nivel fonológico hay confusión para la comprensión o articulación de fonemas cercanos que contrastan mínimamente, como /p/ y /b/, por ejemplo. El nivel léxico puede alterarse selectivamente y producir deficiencias en la denominación o en la comprensión del significado de las palabras. La

gramática puede perderse y producir el típico lenguaje agramático, o bien resultar insuficiente para comprender relaciones lógico-gramaticales.

La otra propuesta de Saussure, que tuvo repercusiones más inmediatas en el estudio de la afasia, se refiere a las relaciones de las unidades, entre las que cabe distinguir las relaciones en presencia y las relaciones en ausencia. Como ilustración de lo anterior en el nivel léxico, las relaciones en presencia, también llamadas sintagmáticas, son las que una palabra establece con otras palabras y que se manifiesta, pongamos por caso, en forma de concordancia de número y persona entre sustantivos y verbos, o de género y número entre sustantivos y adjetivos. Al mismo tiempo, cada palabra establece relaciones en ausencia, o paradigmáticas, con otras palabras de significado afín. Como estas relaciones ocurren en todos los niveles, el mecanismo mediante el cual se expresa un enunciado consiste en la actualización simultánea de los procesos paradigmáticos, con los que se seleccionan las unidades, así como de los procesos sintagmáticos para encadenar las unidades en secuencias aceptables y gramaticales.

En los años cuarenta del siglo xx, Roman Jakobson, otro lingüista trascendente para el desarrollo del estructuralismo, había demostrado que el orden en que el niño adquiere los fonemas de su lengua era susceptible de recibir una caracterización universalmente válida si el análisis se expresaba en términos de adquisición de oposiciones. Tuvo, entonces, la intuición de que el orden en que tales oposiciones se pierden en la afasia debía ser el inverso. De manera que como la distinción entre /l/ y /r/ es, por ejemplo, una de las últimas que los niños adquieren en cualquier lengua, sería una de las primeras en que los pacientes afásicos manifestarían sus errores. Esto resultó cierto y constituye la primera evidencia propuesta en favor de que los trastornos del lenguaje son sistemáticos si se les estudia desde una perspectiva lingüística.

Con respecto a lo que antes se expuso sobre las relaciones sintagmáticas y paradigmáticas, Jakobson también tuvo otra intuición. Supuso que ambas podrían trastornarse de manera independiente en la afasia y dar lugar a manifestaciones particulares. Esta predicción también se confirmó y dio origen a la conocida clasificación de las afasias de Luria y Jakobson. Según ésta, las alteraciones afásicas pueden referirse a la combinación o a la selección de unidades de diferentes niveles. Por ejemplo, si se altera el proceso de combinación de fonemas, el paciente dirá algo semejante a “sart” en lugar de “tras”; si se daña el proceso de selección dirá “peso” en lugar de “beso”; en el nivel léxico, cuando se afecta la selección paradigmática, dirá “vaso” en vez de “taza”.

De esta manera, Jakobson hizo explícito el planteamiento de que la investigación sobre el lenguaje debe considerar dos aspectos fundamentales de éste: su adquisición (ontogenia) y su pérdida (patología). La propuesta no fue hecha como respuesta a una preocupación por describir fenómenos cognoscitivos, sino con el fin de proporcionar a la lingüística un recurso para la verificación de sus propias teorías. Con esta perspectiva, Jakobson indicó la orientación empírica que la lingüística debía seguir, pero, lamentablemente y por diferentes motivos, no tuvo el mismo éxito que consiguió con otras de sus propuestas. La idea que aquí expuso consiste, simplemente, en partir de que el objeto de estudio de la lingüística es, por supuesto, el lenguaje, pero reconocer que éste, antes de que la disciplina lo convierta en un objeto formal, en un constructo teórico, es la manifestación de una capacidad biológica cuya localización precisa está en el cerebro.

En esta línea de pensamiento, las ideas de Jakobson iban también en el sentido inverso, al hacer un llamado para que las afasias se analizaran con el aparato teórico-metodológico que la lingüística proporciona. También aquí Jakobson fue un pionero: las descripciones de las afasias hechas por los neurólogos que hemos mencionado antes ignoraban completamente la lingüística. De ahí la pertinencia, en su momento, de trabajos como “Hacia una tipología lingüística de las afasias” o “La afasia como un tópico lingüístico”, donde lo que él pretendía era mostrar la utilidad de la lingüística en la investigación de las afasias. Cincuenta años después esto parece algo que debiera obviarse, pero las investigaciones actuales en que la lingüística es ignorada no son escasas.

Los comentarios anteriores ponen de manifiesto, en primer lugar, la naturaleza lingüística de los trastornos del lenguaje. Este hecho se deduce de que el comportamiento patológico es sistemático y de que en él se verifican ciertas hipótesis, tales como las de que existe regularidad en el orden en que se pierden los fonemas, que habrá mayor tendencia a que las sustituciones involucren el cambio de no más de un rasgo, y que hay una relación inversa entre las frecuencias de empleo y de errores para el total de fonemas.

Esta naturaleza lingüística de las manifestaciones patológicas, que opone la sistematicidad al azar, y que ahora resulta obvia, es un hallazgo relativamente reciente. Para los neurólogos pioneros en el estudio de la afasia, el lenguaje de los pacientes era simplemente caótico. Es Jakobson, en 1939, quien comienza a llamar la atención sobre la regularidad de los trastornos y su relación con los procesos de adquisición del lenguaje. Según él mismo, no es sino con las investigaciones de Luria y Goldstein en los años cuarenta cuando los neurólogos comienzan a servirse de la lingüística para el análisis de los

desórdenes afásicos.

LA POSGUERRA

Entre 1946 y 1970 el panorama de investigaciones sobre la relación cerebro-lenguaje se ve enriquecido por circunstancias que, en cierta forma, permiten el desarrollo de modelos *quasi* experimentales.

Una de las razones que explican el relativamente lento desenvolvimiento de los estudios sobre la neurofisiología del lenguaje es la imposibilidad de contar, por causas obvias, con modelos animales y experimentales. Es por eso que la afasia suele considerarse un “experimento de la naturaleza” que permite hacer inferencias sobre el lenguaje a partir de las manifestaciones patológicas ocasionadas por lesiones cerebrales. La discusión sobre el *status* epistemológico de esta forma de proceder o sobre la validez del estudio neuropsicológico de casos patológicos individuales rebasa los objetivos de este trabajo.

En los años inmediatamente posteriores a la segunda Guerra Mundial destacan, sin lugar a dudas, las investigaciones sobre la afasia realizadas por Luria. Su trabajo fue perspicaz, lúcido y, en cierta medida, exhaustivo, toda vez que tuvo oportunidad de examinar un gran número de casos. Sin embargo, algunas de sus obras más importantes no se conocieron en Occidente hasta 1970, lo que hizo que muchos de sus hallazgos tuvieran que ser “redescubiertos”. Al respecto, haremos algunos comentarios más adelante.

En este periodo, las intervenciones quirúrgicas realizadas con fines terapéuticos en pacientes con epilepsia intratable médicamente permitieron explorar las funciones lingüísticas en situaciones casi experimentales.

En 1959 Penfield y Roberts publicaron en un libro clásico los resultados de sus estudios sobre la estimulación eléctrica de la corteza cerebral y su relación con el lenguaje. Sin entrar en los detalles de la metodología empleada y, por lo tanto, sin discutir lo relativo a la naturaleza de las inferencias que a partir de ella pueden hacerse, entre lo más sobresaliente de sus resultados está el hecho de que las funciones lingüísticas se encuentran lateralizadas en el hemisferio izquierdo en la mayoría de los zurdos y, por otra parte, que en el lenguaje interviene, además de las áreas de Broca y Wernicke, una porción superior del lóbulo frontal, la corteza motora suplementaria.

En la década de 1960 destaca también de manera particular el trabajo realizado por Geschwind, cuya labor ha incluido no sólo la investigación clínica, sino además la reflexión teórica y la revisión histórica sobre un buen número de conceptos acerca de la relación cerebro-lenguaje.

Desde una perspectiva “neoonexionista”, Geschwind revitalizó el conexionismo y propuso una taxonomía de las afasias que apenas difiere de la propuesta por Lichtheim en 1885.

Esta clasificación clínica de las afasias es, en la actualidad, la que se emplea en la mayor parte de Occidente; se funda en la caracterización de las afasias según la presencia o ausencia de unos cuantos signos: fluidez en la expresión, comprensión, denominación y capacidad de repetir (cuadro XII.1). Con ellos se pueden distinguir ocho tipos de afasia. Respecto a la clasificación propuesta por Lichtheim, se han añadido dos tipos de afasia: la anómica y la mixta transcortical. Los trastornos puramente articulatorios se describen bajo el rubro de afemia y se reconoce también la existencia de la sordera verbal; pero estos dos síndromes se excluyen del cuadro de afasias por considerarse que no son trastornos lingüísticos *stricto sensu*. Como se ve, se trata, en esencia, de la misma propuesta de Lichtheim, situación que Geschwind reconoció explícitamente. Con respecto a los correlatos anatómicos, se recordará que Lichtheim propuso un “área conceptual” de localización imprecisa. Geschwind abandona este recurso, pero, hasta la fecha, las afasias transcorticales y la afasia anómica adolecen de la ausencia de un sustrato anatómico preciso que pueda atribuírseles.

CUADRO XII.1. *Clasificación de las afasias según Lichtheim-Geschwind*

	<i>Fluidez</i>	<i>Repetición</i>	<i>Comprensión</i>	<i>Denominación</i>
Afasia global	–	–	–	–
Afasia de Broca	–	–	+	–
Afasia motora transcortical	–	+	+	–
Afasia mixta transcortical	–	+	–	–
Afasia de Wernicke	+	–	–	–
Afasia sensorial transcortical	+	+	–	–
Afasia de conducción	+	–	+	–
Afasia anómica	+	+	+	–

Los signos “+” y “–” indican la conservación o pérdida, respectivamente, de las capacidades lingüísticas.

Hacia el fin de la década de 1960, las investigaciones de Gazzaniga en pacientes con desconexión interhemisférica (cerebro escindido), producto también de intervenciones quirúrgicas consistentes en seccionar el cuerpo calloso con fines terapéuticos en ciertos casos de epilepsia, mostrarán que en el hemisferio derecho existe cierta capacidad para identificar sustantivos, pero no verbos.

1970-1993

En la década de los setenta se inicia, si no una “revolución científica”, sí el cuestionamiento y la revisión de los que para entonces parecen ser los grandes dogmas relativos a la relación cerebro-lenguaje, y el desarrollo de nuevos paradigmas desde los cuales abordar tal asunto.

Comenzaré con lo relativo al supuesto de que el lenguaje está lateralizado en el hemisferio cerebral izquierdo. Si tal lateralización es un hecho significativo cabe, al menos, reconocer sus límites. Hoy es evidente que tal lateralización no es algo definitivo antes de los nueve o los diez años de edad, según se desprende del hecho de que la afasia cruzada (*i. e.* afasia por lesión en el hemisferio derecho en pacientes diestros) es más frecuente en niños que en adultos, lo que significa que en ellos el hemisferio derecho tiene mayor participación en el lenguaje que la que tiene en los adultos. Por eso mismo, la

mayor capacidad de recuperación en los niños no es sólo un asunto de plasticidad cerebral, sino también de funciones lingüísticas ya establecidas en el hemisferio derecho.

Por otra parte, desde que se ha reconocido la función lingüística de los llamados rasgos suprasegmentales del lenguaje, es decir, la información proporcionada por los patrones de entonación, se ha demostrado que el procesamiento de tal información que, por ejemplo, permite distinguir entre una pregunta, una aserción y una orden, se realiza en buena medida por el hemisferio derecho. De igual manera, hay evidencia de que los aspectos discursivos del lenguaje se especializan en funciones del hemisferio derecho.

Asimismo, cuando la investigación neurofisiológica incluyó en su campo no sólo lo relativo a las lenguas occidentales, tuvo que reconocer que en los hablantes de lenguas tonales la participación del hemisferio derecho es aún más importante. Lo mismo puede decirse de los procesos de lectura en lenguas con escrituras ideográficas, donde el hemisferio derecho participa en mayor medida que el izquierdo. Y, finalmente, tal parece que la representación del lenguaje en políglotas y analfabetas implica también mayor participación del hemisferio derecho. Todo lo anterior sin considerar el hecho de que se calcula que en zurdos y ambidiestros 36% posee las funciones del lenguaje en el hemisferio derecho.

Así, si se considera que probablemente 10% de la gente es zurda y 25% ambidiestra, y se añade a estas proporciones la de la población infantil y la de hablantes de lenguas tonales y lenguas con escritura ideográfica, la afirmación de que el lenguaje está localizado en el hemisferio izquierdo empieza a ser discutible incluso en lo que se refiere a su probabilidad estadística.

Por otra parte, en esta época comienza a prestarse especial atención al estudio de trastornos del lenguaje causados por lesiones subcorticales, es decir, en las estructuras profundas del cerebro, por debajo de la corteza cerebral. La evidencia proporcionada por los estudios de tomografía y por las autopsias hizo que finalmente se reconociera que el daño en ciertas áreas profundas efectivamente causa afasia. Las estructuras implicadas son los ganglios basales y el tálamo, a los que tradicionalmente se les había atribuido funciones ajenas al lenguaje.

De esta manera, hoy se considera que las funciones lingüísticas no son exclusivas de la corteza cerebral, sino que en ellas también intervienen la cabeza del núcleo caudado, la extremidad anterior de la cápsula interna y los núcleos anterolaterales del tálamo.

Con respecto a las áreas del hemisferio izquierdo que intervienen en el lenguaje, las investigaciones recientes, que en algunos casos confirman los hallazgos de la posguerra, han demostrado de manera contundente que estas zonas en ninguna forma se limitan a las clásicas áreas de Broca, de Wernicke y la conexión entre ellas a través del fascículo arcuato que nace en la circunvolución supramarginal.

Ahora se sabe que zonas muy anteriores del lóbulo temporal desempeñan un papel importante en la producción de sustantivos, a lo que nos referiremos más adelante. Igualmente, los experimentos de estimulación cortical han confirmado los hallazgos de Penfield y Roberts en el sentido de que intervienen en el lenguaje la corteza motora suplementaria y la porción anterior de la circunvolución cingulada. Algunas investigaciones de estimulación cortical realizadas por Ojemann han revelado que prácticamente todo el lóbulo frontal interviene en la producción lingüística. Y, en relación con la comprensión, hoy se acepta como un hecho lo anticipado por Luria acerca de que las zonas terciarias parieto-occipitales intervienen de manera importante en la comprensión semántica.

En la década de los setenta comienza a emplearse como recurso para el diagnóstico la tomografía axial computarizada e inmediatamente se utiliza también en la investigación, con el objetivo de averiguar si con ella es posible establecer correlaciones entre los tipos clínicos de afasia y la localización y la extensión de la lesión.

En general, los resultados han sido desalentadores. Para abreviar, las conclusiones de la mayoría de las investigaciones indican que no es posible correlacionar la localización con el tipo de afasia, ni la gravedad de la afasia con la extensión de la lesión. En todo caso, se reveló la participación en el lenguaje de nuevas estructuras, sin cuya consideración las imágenes proporcionadas por la tomografía carecen de significación en lo relativo a los aspectos clínicos de la afasia. Así, el fascículo subcalloso, localizado cerca del cuerno frontal del ventrículo lateral izquierdo, a través del cual se establecen conexiones desde la circunvolución cingulada y el área motora suplementaria hacia el núcleo caudado, interviene en la iniciación y preparación de los movimientos del habla y, en general, controla aspectos límbicos (activación e inhibición) del lenguaje. También es necesario, para que la afasia no sea severa ni perdurable, que no haya daño en la sustancia blanca periventricular izquierda, por donde atraviesan algunas vías piramidales (motoras).

Finalmente, para concluir este apartado con el tema con el que comenzó el

trabajo, es decir, con el descubrimiento de Broca, señalaré los siguientes hechos.

Ya Marie en 1908, como se dijo antes, había hecho la aserción de que el área de Broca no tiene función alguna en relación con el lenguaje. En 1934 Kleist hace alguna alusión en este mismo sentido y en 1948 Goldstein adelanta la suposición de que las lesiones en esta área provocan trastornos lingüísticos transitorios, pero no causan afasia.

Sin embargo, la evidencia más contundente la presentó Jay P. Mohr en 1978 al demostrar que la afasia de Broca no se produce si no hay lesiones que involucren, además del área de Broca, otras zonas del cerebro. Y nuevas investigaciones, realizadas en los años ochenta, demuestran la existencia de casos con lesión en esta área que, sin embargo, no manifiestan trastornos del lenguaje.

Así, lo que en los noventa pareció ser un hecho incuestionable fue que las lesiones circunscritas al área de Broca sólo ocasionan trastornos del lenguaje leves y transitorios. Si la lesión incluye más profundamente la sustancia blanca en el istmo frontal y la sustancia blanca anterior y lateral al ventrículo lateral izquierdo, se presenta la afasia motora transcortical. Si la lesión incluye la porción inferior de la corteza sensorio-motriz izquierda, hay disartria. Y sólo si además se lesiona la sustancia blanca periventricular izquierda habrá todos los trastornos típicos de la afasia de Broca.

En conclusión, tal pareciera que la investigación de las últimas décadas se ha encargado de dar el golpe de gracia a cualquier pretensión por localizar zonas bien delimitadas en el cerebro a las que puedan atribuírseles funciones lingüísticas. Se ha reconocido que el lenguaje está representado no sólo en la corteza del hemisferio izquierdo, sino también en la del derecho, con mayor participación de ésta en hablantes de lenguas tonales, como lo son, por ejemplo, el chino o algunas variedades del zapoteco, entre otras muchas lenguas. Se ha reconocido, asimismo, que también las estructuras subcorticales intervienen en la producción del lenguaje y que, en el hemisferio izquierdo, las clásicas áreas de Broca y de Wernicke no son las únicas indispensables para las funciones lingüísticas, sino que existen otras áreas que son responsables de múltiples aspectos del lenguaje. Además, hay cada vez más razones para aceptar que el área de Broca es de escasa importancia para la producción del lenguaje.

Algo similar ha ocurrido con respecto a la definición clínica de la afasia, lo que puede verse como el corolario de la dificultad para proponer localizaciones precisas relacionadas con funciones lingüísticas. El hecho de

que el lenguaje parezca ser ubicuo en el cerebro implica que diferentes áreas participan en una misma función, y que también es posible la situación inversa, es decir, que ciertas áreas participen en más de un proceso lingüístico de manera directa o indirecta.

Así, por ejemplo, recuérdese que la afasia sensorial o de Wernicke, caracterizada primordialmente por los trastornos en la comprensión, incluye también entre sus manifestaciones una expresión prácticamente incomprensible. De la misma manera, en los años setenta se reconoció que las lesiones anteriores que ocasionan trastornos en la expresión, como es el caso del agramatismo, podían caracterizarse también por trastornos en la comprensión de la sintaxis, lo que permite inferir que las zonas anteriores del cerebro son indispensables también para la comprensión del lenguaje.

Recientemente, Garza y Gadea han mostrado con un estudio de pacientes afásicos hispanohablantes que, independientemente de la localización y extensión de las lesiones y del tipo de afasia, existe una correlación significativa entre el daño a la expresión y a la comprensión; con ello se demuestra que no hay trastornos puros de comprensión o expresión.

Mientras las investigaciones anglosajonas de este periodo se han desarrollado casi siempre a partir del modelo conexionista reformulado por Geschwind, Luria continuó su trabajo en Rusia con una perspectiva neuropsicológica, fundada en las ideas de Vigotsky, pero también lingüística, siempre al corriente de las nuevas teorías en esta disciplina, desde las de Saussure y Jakobson, como antes se mencionó, hasta las de Chomsky, el lingüista más importante de la segunda mitad del siglo xx.

Luria reconoció con anticipación muchos hechos que después fueron novedosos en la literatura anglosajona. Estuvo en contra de lo que él llamó localizacionismo estrecho, y consideró que las propuestas de Broca, así como su forma de expresarlas, eran simplemente patéticas. Atribuyó muy pronto funciones lingüísticas a las zonas profundas del cerebro, a la corteza frontal premotora y a las zonas terciarias parieto-occipitales. También notó que los pacientes con afasia motora presentaban trastornos en la comprensión, lo que, como se dijo antes, fue el gran descubrimiento de los años setenta.

Tampoco estuvo de acuerdo con el modelo conexionista ni con la caracterización de las afasias que éste propone. Luria escribió que esta forma de concebir el cerebro como una “central telefónica” podría aceptarse en investigadores de principios del siglo, pero que en los sesenta, con referencia explícita a Geschwind, era absurda. En este modelo, un criterio importante para clasificar las afasias y, por lo tanto, para establecer el diagnóstico,

consiste en el examen de la capacidad de repetir, la cual está conservada en las afasias transcorticales y es el dato patológico más importante en la afasia de conducción. Al respecto, Luria fue contundente al escribir que jamás había visto un paciente con trastornos en la repetición que no tuviera otras alteraciones lingüísticas, y que jamás había estudiado un paciente afásico cuya capacidad de repetir estuviera totalmente conservada.

La propuesta de Luria en su último libro (1976) establece la relación cerebro-lenguaje en función de los niveles y procesos lingüísticos que se representan en zonas relativamente bien delimitadas del cerebro. Consideró que en las zonas anteriores las alteraciones son sintagmáticas, y en las posteriores, paradigmáticas, lo que significa una ruptura con el modelo según el cual en las zonas anteriores están las actividades motoras o de producción del lenguaje, y en las posteriores, las sensoriales o de comprensión del lenguaje (cuadro XII.2).

En otras palabras, con respecto al proceso paradigmático, los trastornos para la selección e identificación de signos de cualquier nivel corresponden a lesiones en las zonas posteriores del hemisferio cerebral izquierdo; las manifestaciones en la comprensión consisten, por ejemplo, en confundir los fonemas /p/ y /b/, y en la expresión, en el empleo incorrecto de una palabra en lugar de otra.

Los trastornos en el proceso sintagmático, causados por daño en las zonas anteriores del hemisferio izquierdo, se manifiestan, en la expresión, por el empleo de frases que no respetan la gramática de la lengua, y en la comprensión, por la dificultad para descubrir el sentido de lo que escuchan a través del establecimiento de relaciones gramaticales.

I. ALTERACIONES DE LA EXPRESIÓN

A. Alteraciones del aparato sintagmático de la formulación de la expresión verbal.

1. Alteración de la formulación de la expresión verbal en lesiones de las regiones profundas del cerebro.
2. Alteraciones de la formación de la comunicación verbal en lesiones de los lóbulos frontales.
3. Alteraciones de la formación de la comunicación verbal en el síndrome de la afasia dinámica.
4. Alteración de la estructura predicativa de la expresión: el “estilo telegráfico”.
5. Alteraciones de la formación de la expresión verbal en las formas complejas de afasia motora eferente.

B. Alteraciones del aparato paradigmático de la formación de la comunicación verbal.

1. Alteraciones de los componentes articulatorios de la formación de la expresión verbal en la afasia motora aferente.
2. Alteraciones del componente acústico de la formación de la expresión verbal en la afasia sensorial.
3. Alteraciones de la formación de la expresión verbal en la afasia acusticomnésica.
4. Alteraciones de la formación de la expresión verbal en el síndrome frontotemporal.
5. Alteraciones de la formación de la expresión verbal en la afasia semántica.

II. ALTERACIONES DE LA COMPRENSIÓN

A. Alteración de la comprensión de la comunicación verbal en lesiones temporales y afasia sensorial.

B. Alteraciones de la comprensión de la comunicación verbal en lesiones parieto-occipitales. La afasia semántica.

C. Alteraciones de la comprensión de la comunicación verbal en

pacientes con afasia motora.

1. Alteraciones de la comprensión de la comunicación verbal en la afasia motora aferente.

2. Alteraciones de la comprensión de la comunicación verbal en pacientes con afasia motora eferente.

D. Alteraciones de la comprensión de la comunicación en pacientes con lesiones cerebrales profundas y síndromes de alteraciones de la memoria.

E. Alteraciones de la comprensión de la comunicación en pacientes con lesiones frontales masivas.

Como se observa, la tradicional división de las zonas del cerebro en anteriores y posteriores ya no se relaciona con la expresión y la comprensión del lenguaje, sino con los procesos lingüísticos sintagmáticos y paradigmáticos, respectivamente.

LA NEUROLINGÜÍSTICA

Los estudios efectuados en los últimos 20 años no se han limitado a señalar las deficiencias de los conceptos clásicos sobre la relación cerebro-lenguaje. Las sofisticadas técnicas de investigación antes mencionadas y el desarrollo de protocolos de observación cada vez más acuciosos sobre el comportamiento lingüístico de los pacientes afásicos han arrojado nueva luz en el esclarecimiento de los procesos lingüísticos que se realizan en el cerebro.

En 1970 se acuña el término *neurolingüística* para designar el estudio lingüístico de las afasias. En la actualidad, el dominio de esta disciplina incluye también la investigación sobre la neurofisiología del lenguaje.

Dentro de los múltiples aspectos del lenguaje hacia los que se orienta la investigación neurolingüística actualmente, hay dos a los que me referiré en este apartado: la organización del léxico en el cerebro y los procesos cognoscitivos implicados en la comprensión y la producción del lenguaje.

El estudio de la organización del léxico constituye un nuevo intento por demostrar que en el cerebro hay áreas especializadas en el procesamiento de la información asociada con diferentes clases de palabras. Es el corolario de las investigaciones que han permitido localizar zonas cerebrales específicas para la fonética, la audición fonémica, la sintaxis y la semántica.

Desde una perspectiva cognoscitiva, otras investigaciones recientes

tienden a segmentar cada vez más finamente los procesos que de una manera secuencial se realizan durante la comprensión y la expresión del lenguaje.

En relación con la organización del léxico en el cerebro, la evidencia aportada por la patología proviene del estudio de los casos en que se pierde o se conserva selectivamente un conjunto de palabras que pueden agruparse en una clase semántica o gramatical. Con respecto a las clases semánticas, en la primera caracterización formal de estas categorías, realizada por Harold Goodglass en 1966, se encontró que los nombres de las partes del cuerpo conforman una clase cuya pérdida o conservación permite clasificar a los pacientes. Este resultado se confirmó con estudios posteriores y en las últimas dos décadas del siglo xx la investigación se orientó a la búsqueda de otras categorías cuya pérdida o conservación selectiva permitiera deducir la organización funcional del léxico en el cerebro. En este sentido, se han descrito casos patológicos en los que, por ejemplo, los nombres de ciudades se conservan en mayor proporción que cualquier otra clase de palabras, y casos en los que prácticamente la única categoría perdida es la de los nombres propios. Se ha señalado también, en la línea de estas investigaciones, que puede haber trastornos selectivos en la comprensión y la expresión de nombres de objetos inanimados o de objetos animados. Y, dentro de la categoría de los primeros, se ha informado que la clase de los alimentos puede conservarse o perderse en los procesos de comprensión o denominación.

Desde otra perspectiva, con el objetivo de clasificar a los pacientes afásicos de acuerdo con la conservación o pérdida de categorías no semánticas, sino gramaticales, se ha señalado que los pacientes agramáticos con afasia de Broca conservan palabras de clase abierta (o de contenido: sustantivos, adjetivos, verbos), y pierden las de clase cerrada (o de función: nexos, preposiciones). A esta observación se añaden otras, relativas a una disociación en la clase abierta, consistente en que en la afasia con agramatismo puede haber pérdida selectiva de verbos y conservación de sustantivos y que en la afasia anómica la situación suele ser la contraria, es decir, pérdida de sustantivos y tendencia a conservar verbos. De acuerdo con esto, la evidencia apunta casi sistemáticamente a señalar que la organización funcional del léxico se basa en la distinción de dos clases mayores: palabras de contenido y palabras de función, con una disociación en la primera clase entre verbos y sustantivos. Las investigaciones mencionadas proporcionan evidencia de que el léxico se representa en el cerebro con la forma de un sistema ordenado y jerarquizado de categorías. Sin embargo, aún no es posible proponer una teoría general que dé cuenta de los principios que rigen la taxonomía. Los resultados que hasta ahora se han acumulado, aparte de los

que enfatizan el efecto de la frecuencia de uso de las palabras, señalan que el sistema puede ser de base semántica o gramatical.

Dicho de otra manera, el hecho de que los pacientes afásicos pierdan o conserven selectivamente conjuntos de palabras que pueden agruparse en *clases* semánticas o gramaticales indica que el léxico está organizado en el cerebro. Es decir, hay evidencia suficiente para suponer que la organización del léxico se refleja funcionalmente en el cerebro, lo que, por supuesto, no debe interpretarse en el sentido de que cada clase de palabras se localice en una zona determinada del cerebro.

Por otra parte, el estudio de la patología del lenguaje ha hecho obvio que los procesos lingüísticos son más complejos de lo que se había supuesto y que en el cerebro se representan diferentes sistemas semánticos que dependen de la modalidad de percepción. Así, se ha sugerido que hay sistemas semánticos específicos para el procesamiento de la información verbal, visual y táctil, con lo que se explica el comportamiento de pacientes que, por ejemplo, tienen dificultades con cierta clase semántica sólo en una modalidad de percepción: visual (afasia óptica), sensorial (afasia táctil) o verbal.

Independientemente de que sean uno o más sistemas cognoscitivos, hay datos suficientes para concluir que la información sensorial no llega directamente al sistema semántico, sino que antes se analiza en estructuras funcionales específicas para cada modalidad de percepción. Cada uno de estos sistemas constituye algo semejante a un “diccionario” de formas (*lexicon*) al que se accede, bien para el reconocimiento auditivo o visual de las palabras antes de asociarlas con su significado durante los procesos de comprensión, bien para localizar la forma fonológica a partir del significado durante la expresión. La evidencia patológica señala que cada uno de estos módulos puede afectarse de manera independiente, y en los trabajos más recientes se parte del hecho de que existe un “diccionario de entrada”, del cual se pasa al sistema semántico en el proceso de comprensión del lenguaje, desde el cual, a su vez, se llega a otro “diccionario de salida” para la expresión verbal. Asimismo, con base también en la observación de las conductas patológicas, la dislexia profunda demuestra que hay dos “diccionarios” de entrada, uno para la audición y otro para la lectura.

Con respecto a los procesos implicados en el acceso al significado de palabras sin contexto sintáctico a través de la lectura, la patología indica lo siguiente. A partir del estímulo visual, hay dos caminos que pueden seguirse para su identificación. El primero es la vía fonológica, por la cual cada letra o grafema se asocia con el fonema correspondiente, para reconocer la palabra

sobre la base de los fonemas que la componen. El segundo camino se define como una vía directa que reconoce la forma sin analizar sus fonemas. Todo indica que la vía directa es la más importante y que la fonológica se emplea, casi exclusivamente, para reconocer las palabras de baja frecuencia. Puede afectarse selectivamente tanto la vía fonológica como la vía directa y, dentro de ésta, haber daño sólo en ciertas clases de palabras.

Además de la existencia de estas dos rutas de lectura, se ha demostrado que el proceso mediante el cual se accede al significado de una palabra que se lee puede descomponerse en las etapas que se esquematizan en la figura XII.3. De acuerdo con este modelo simplificado, antes de que la palabra se asocie con su significado (denotación y connotación) en el sistema semántico, en una etapa intermedia es reconocida como un estímulo que pertenece a la lengua en un “diccionario ortográfico de formas lingüísticas” o diccionario de entrada (*input lexicon*). La justificación para postular la existencia de este módulo en el que se analizan las palabras aún carentes de significado se halla en el comportamiento de los pacientes que manifiestan un daño selectivo, bien en el diccionario de entrada, bien en el sistema semántico. Los primeros son incapaces de comprender el significado de las palabras escritas, pero no manifiestan trastorno alguno en la comprensión del lenguaje oral, con lo que se demuestra que el sistema semántico permanece intacto. Otros pacientes, en cambio, no comprenden el significado de las palabras, ni orales ni escritas, pero son capaces de reconocer si una palabra escrita pertenece, o no, a la lengua; en estos pacientes el diccionario de entrada está intacto, el sistema semántico, dañado.



FIGURA XII.3. Modelo simplificado del reconocimiento de palabras a través de la lectura. La palabra escrita se reconoce por su forma como una unidad de la lengua en el “diccionario de entrada”.

Posteriormente se asocia con su significado en el “sistema semántico”.

Dentro del marco de estas preocupaciones, la investigación que realizo, con la participación de otros colegas en el Instituto Mexicano de Psiquiatría y El Colegio de México, tiene como propósito establecer los correlatos neurofisiológicos de ciertos procesos lingüísticos implicados en la percepción visual de estímulos lingüísticos ubicados en el nivel léxico. Para tal propósito empleamos la técnica de mapeo cerebral y el registro de potenciales cerebrales relacionados a eventos.

Los potenciales relacionados a eventos son cambios en la actividad eléctrica del cerebro asociados con la percepción de estímulos físicos o con procesos cognoscitivos. Estos cambios, que reflejan también la actividad bioquímica de las células nerviosas, se presentan como alteraciones sutiles de la actividad eléctrica espontánea del cerebro, por lo que son muy pequeños y difíciles de detectar en el trazo del electroencefalograma. Para registrarlos se realiza un promedio de las respuestas a una serie de estímulos. El principio que guía este procedimiento es que, en el promedio de estas respuestas, la actividad cerebral de fondo, al ser aleatoria, se cancela y sólo queda la actividad eléctrica que se asocia directamente con el estímulo.

El potencial así obtenido consiste en una serie de ondas, positivas y negativas, que aparecen en diferentes latencias. Estas ondas se clasifican como componentes endógenos y exógenos. Los primeros, que aparecen entre los 50 y los 200 milisegundos, señalan la percepción del estímulo; los componentes exógenos, entre los 250 y los 600 milisegundos, se asocian con el procesamiento de la información.

Los potenciales pueden extrapolarse en una representación topográfica para obtener el “mapeo” de la actividad eléctrica cerebral.

Esta técnica constituye un método inocuo y no invasivo que puede usarse con sujetos sanos. Aunque para establecer la topografía de la actividad cerebral no es tan precisa como la tomografía por emisión de positrones, proporciona una definición temporal muy exacta de la actividad eléctrica. El hecho de que permita apreciar cambios muy finos en la actividad cerebral hace posible que las variables dependientes de los estímulos resulten susceptibles de ser manipuladas sutilmente, por lo que para algunos autores es la herramienta más eficaz en el estudio de la fisiología del lenguaje.

Para ilustrar el tipo de información que esta técnica proporciona, analizaré de manera simplificada algunos resultados de nuestras investigaciones.

En la figura XII.4 se muestra el patrón de actividad eléctrica asociada con el

procesamiento de estímulos lingüísticos visuales en dos áreas del hemisferio cerebral izquierdo. El estímulo aparece a los 0 milisegundos, en el eje temporal de x, y la primera respuesta cerebral se registra en forma de una onda positiva en la corteza visual a los 90 milisegundos. Aproximadamente 10 milisegundos después se registra en una zona anterior del hemisferio izquierdo una respuesta en forma de onda negativa. La actividad eléctrica de las zonas posteriores del cerebro, asociadas con la percepción visual, mantiene durante aproximadamente 200 milisegundos una relación de inversión de fase con la actividad de las zonas anteriores, asociadas con funciones cognoscitivas; de tal modo que mientras la polaridad en la corteza visual es positiva, la polaridad en las áreas cerebrales de asociación es negativa, y viceversa.

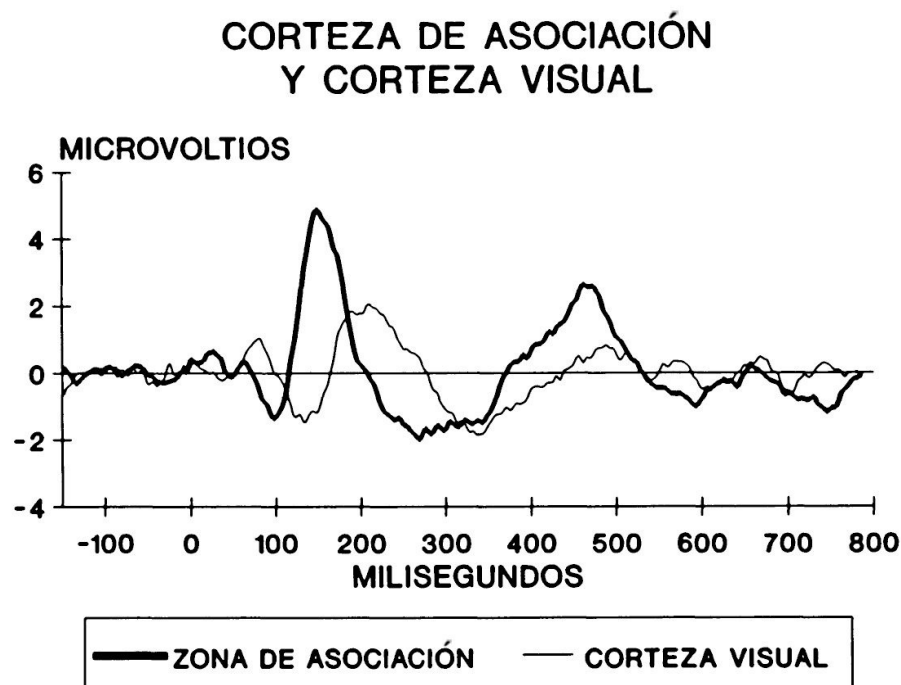


FIGURA XII.4. Respuesta eléctrica del cerebro en dos localizaciones del hemisferio izquierdo ante una palabra escrita.

Esta actividad puede extrapolarse a una dimensión espacial en forma de mapeo eléctrico cerebral, donde la actividad eléctrica positiva se representa en tonos claros, y la negativa, en tonos oscuros. En la figura XII.5 se presenta el mapeo de la actividad eléctrica a los 150 y a los 200 milisegundos posteriores a la estimulación, donde se aprecia claramente la inversión de polaridad que antes se mencionó. A los 150 milisegundos las zonas anteriores del cerebro manifiestan actividad eléctrica positiva, y las zonas posteriores, negativa. A los 200 milisegundos, la situación es la inversa.

En la figura XII.6 se muestran los potenciales cerebrales asociados con el

procesamiento de estímulos lingüísticos y de figuras geométricas. Los de los lados izquierdo y derecho corresponden, respectivamente, con localizaciones cerebrales izquierdas y derechas. El diseño de este experimento, en el cual la tarea asignada a los sujetos consiste en detectar la aparición de los estímulos infrecuentes, predice la presencia de una onda positiva a los 300 milisegundos (P300), tanto para el caso de las palabras como para el de las barras. La diferencia en la respuesta cerebral que ambos tipos de estímulo producen es apreciable desde los 100 milisegundos. La figura XII.7 muestra los diferentes patrones de actividad cerebral que ocurren como respuesta a estos estímulos a los 150 milisegundos. Es claro que la inversión de polaridad que antes se comentó sólo acontece en relación con los estímulos lingüísticos.

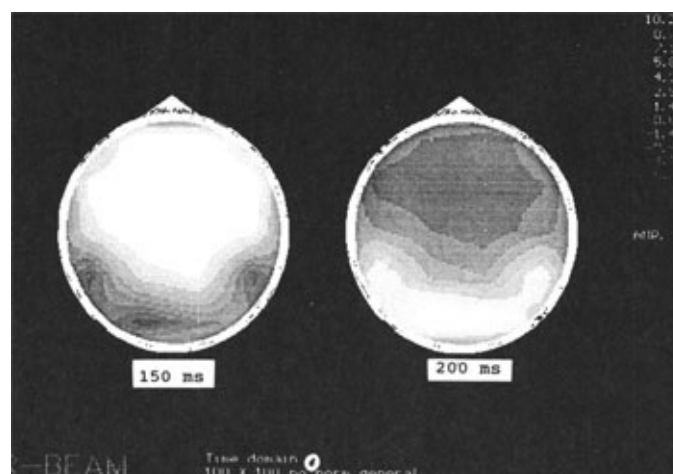


FIGURA XII.5. Mapeo de la actividad eléctrica cerebral asociada con la lectura de palabras a los 150 y a los 200 milisegundos posteriores a la presentación del estímulo lingüístico.

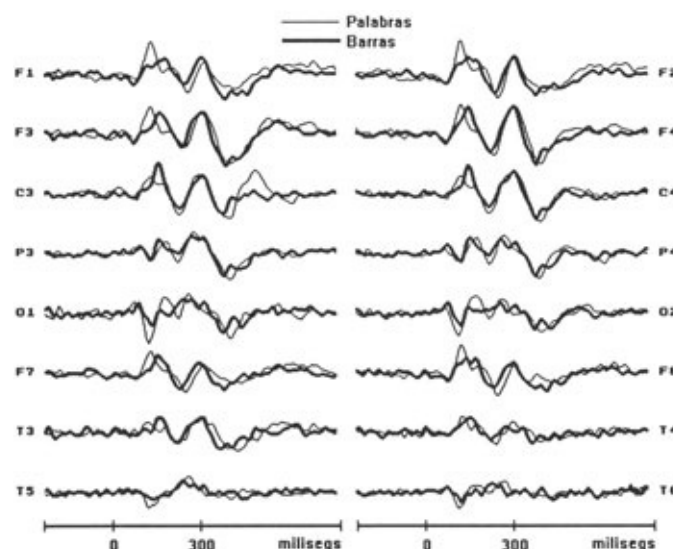


FIGURA XII.6. Respuesta eléctrica del cerebro ante la presentación de palabras y figuras geométricas.

Sin entrar en los detalles técnicos de los experimentos, algunos resultados específicos relacionados con la organización del léxico y con los procesos

cognoscitivos del reconocimiento léxico son los siguientes. Ha sido posible establecer que las respuestas en el cerebro se presentan con mayor rapidez si las palabras que se leen son sustantivos y no verbos. En la figura XII.8 se muestra el patrón de actividad eléctrica de una zona anterior del hemisferio izquierdo que ocurre como respuesta a la presentación visual de sustantivos y verbos. Se observa que la diferencia consiste, como antes se dijo, en una respuesta más rápida a los sustantivos que a los verbos, y que ésta acontece hacia los 100-150 milisegundos posteriores a la presentación de la palabra.

Como a los voluntarios que participan en el experimento no se les solicita que distingan la categoría gramatical de los estímulos, nuestros resultados apoyan la hipótesis, sostenida por muchos investigadores, de que los sustantivos y los verbos poseen sustratos neurales diferentes. Al respecto, podemos añadir lo siguiente. Con base en los resultados que hemos obtenido en otros experimentos, propusimos que los potenciales cerebrales pueden correlacionarse en una dimensión temporal con diferentes etapas del procesamiento lingüístico. Concretamente, como se representa en la figura XII.9, nuestra hipótesis es que los procesos que se realizan en el “diccionario de entrada” acontecen entre los 100 y los 200 milisegundos siguientes a la aparición de los estímulos y que posteriormente, hacia los 400 milisegundos, se accede al sistema semántico, donde las palabras se asocian con su significado.

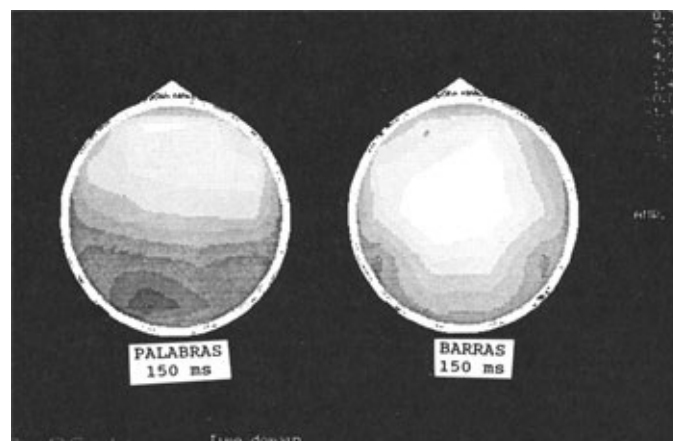


FIGURA XII.7. Mapeo de la actividad eléctrica cerebral asociada con la percepción de palabras y figuras geométricas 150 milisegundos después de la estimulación.

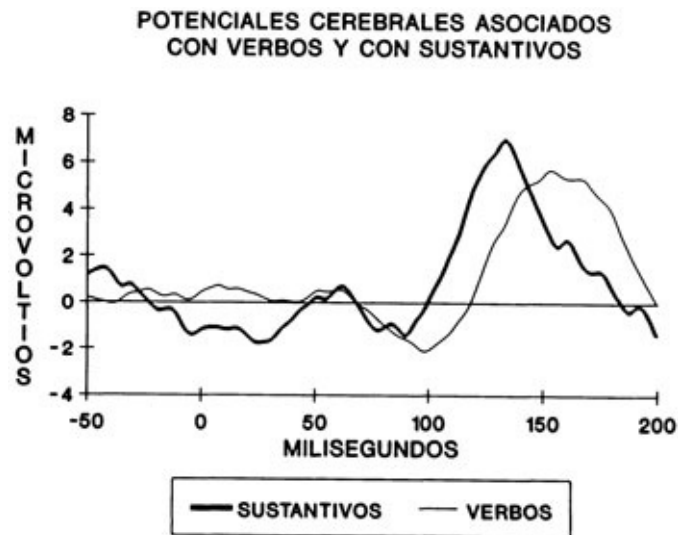


FIGURA XII.8. *Respuesta eléctrica del cerebro ante la lectura de palabras de diferente categoría gramatical.*

Tenemos evidencia, pues, de que en estas etapas tempranas, alrededor de los 100 milisegundos, se desarrollan procesos lingüísticos relacionados con la identificación de los estímulos. La técnica de mapeo cerebral permite apreciar que la inversión de polaridad entre áreas anteriores y posteriores a la que antes me he referido, y que sólo se asocia con los estímulos lingüísticos, se resuelve a través del hemisferio cerebral izquierdo. La figura XII.10 muestra que la transición de actividad negativa a positiva en la corteza cerebral anterior, y de positiva a negativa en la corteza posterior, se realiza por la difusión de la negatividad (en tonos oscuros) a través del hemisferio cerebral izquierdo entre los 90 y los 120 milisegundos posteriores a la estimulación.

Nuestros resultados prueban que la distinción entre sustantivos y verbos se establece en etapas perceptuales muy tempranas, previas, de hecho, a la asignación del significado. En el presente no es posible interpretar el porqué de las respuestas más rápidas a los sustantivos, pero hay razones para suponer que este asunto remitirá a cuestiones cognoscitivas y ontogénicas, ya que la mayor parte del léxico está constituida por sustantivos y estas palabras son las que el niño adquiere más rápidamente.

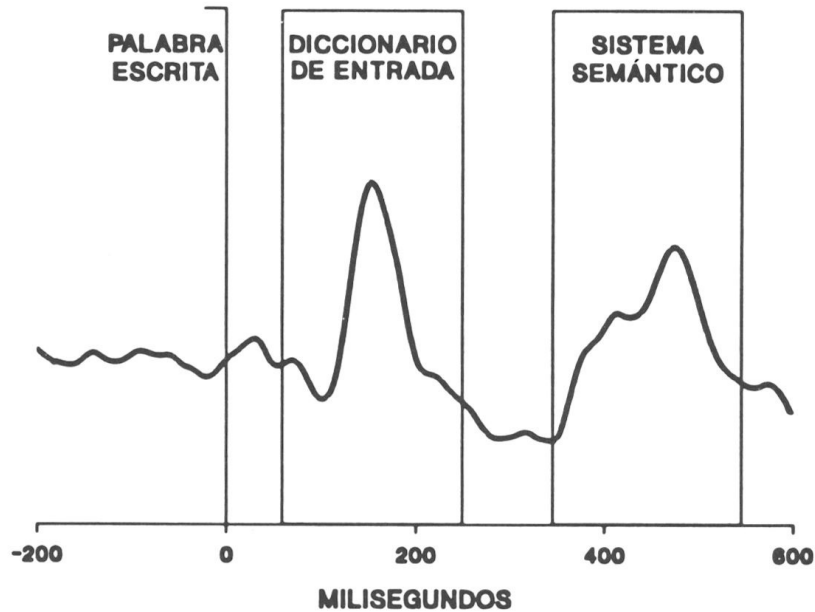


FIGURA XII.9. *Relación temporal entre los componentes de los potenciales relacionados con eventos lingüísticos y las etapas de acceso al significado en el proceso de la lectura.*

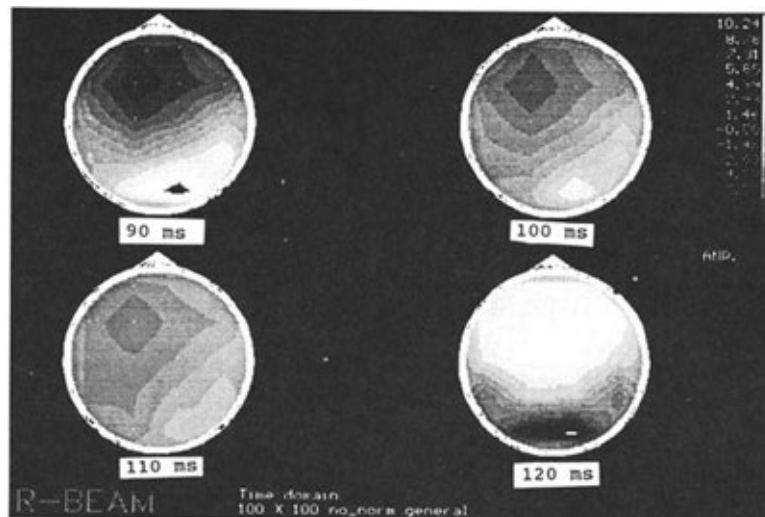


FIGURA XII.10. *Mapeo de la actividad eléctrica cerebral asociada con la lectura de palabras en diferentes latencias medidas a partir de la estimulación.*

En todo caso, el propósito de los comentarios anteriores ha sido ilustrar el género de algunas preocupaciones neurolingüísticas modernas y la clase de investigaciones que en la actualidad se realizan. La conclusión obvia que puede extraerse es que, en la medida en que las técnicas y las teorías se han vuelto más precisas y elaboradas, los procesos lingüísticos y su relación con el cerebro han revelado una mayor complejidad. La verdadera diferencia entre los conceptos clásicos acerca de la relación cerebro-lenguaje y los conceptos actuales no se refiere tanto a la precisión de los resultados que pueden obtenerse con técnicas sofisticadas, como a la forma de concebir el lenguaje,

que ahora se ve como un fenómeno complejo que en modo alguno puede segmentarse simplemente en comprensión y expresión, como en la época de Broca, y para el que aún resulta insuficiente una noción de niveles, como la propuesta por Jakobson y Luria. Según lo que he presentado, la conclusión más trivial es que la relación cerebro-lenguaje se refiere no solamente a estos aspectos, sino que, por lo pronto, habrá que añadir los relativos a la organización del léxico y a los procesos cognoscitivos complejos que acontecen durante la percepción y la expresión del lenguaje.

AGRADECIMIENTOS

Los experimentos a los que hago referencia en el último apartado de este trabajo se desarrollan a través de un convenio entre el Instituto Mexicano de Psiquiatría y El Colegio de México. Son subvencionados parcialmente por el Programa Universitario de Investigación en Salud, por DGAPA-UNAM (IN602491) y por Conacyt (H9109).

El *software* empleado en los experimentos para la adquisición “en línea” de la señal electroencefalográfica y para el mapeo cerebral ha sido desarrollado en el Instituto Mexicano de Psiquiatría por Rodrigo Fernández Mas. Otros programas han sido escritos por el autor.

Las ilustraciones fueron elaboradas por Raúl Cardoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caplan, D. (1987). *Neurolinguistics and linguistic aphasiology*. Cambridge University Press. Cambridge.
2. Luria, A. R. (1970). *Traumatic aphasia*. Mouton. La Haya-París. [Primera edición en ruso, 1947.]
3. Luria, A. R. (1980). *Fundamentos de neurolingüística*. Toray-Masson. Barcelona. [Primera edición en ruso, 1976.]
4. Geschwind, N. (1974). *Selected papers on language and the brain*. Reidel. Dordrecht.
5. Lesser, R. y Milroy, L. (1993). *Linguistics and aphasia*. Longman. Londres.
6. Marcos-Ortega, J. (1991). “Lingüística y neurofisiología: reflexiones epistemológicas”. *Nueva Revista de Filología Hispánica* XXXIX (2), pp. 791-800.
7. Marcos-Ortega, J. (1992). “Evidencia neurofisiológica de los procesos de categorización léxica y acceso al significado”. En: Rebeca Barriga Villanueva y Josefina García Fajardo (eds.). *Reflexiones lingüísticas y literarias. Volumen I. Lingüística*. El Colegio de México. México, pp. 187-209.

XIII. DORMIR Y SOÑAR

AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA

Mis arreos son las armas
mi descanso, el pelear
mi cama, las duras peñas
mi dormir, siempre velar.

ROMANCE CASTELLANO

EL DORMIR forma parte de un ritmo biológico, del llamado ciclo vigilia-sueño. Éste es un ritmo circadiano, lo que quiere decir que su ciclo completo (periodo) dura aproximadamente 24 horas. Otros ritmos biológicos tienen periodos mucho más cortos (ultradianos), como los latidos del corazón o las ondas cerebrales que se detectan en el electroencefalograma (EEG), o más largos que un día (infradianos), como el estro en las hembras de los mamíferos o la hibernación.

Estos ritmos son, por lo general, endógenos. Es decir, están determinados genéticamente en los individuos de cada especie, aunque casi todos necesitan, para mantener la regulación de su periodo con mayor precisión, de una señal sincronizadora externa que puede ser la luz, las mareas, campos magnéticos terrestres, etcétera.

El sueño es una función de expresión genética y forma parte de las conductas de reducción de la motilidad e hiporreactividad a los estímulos externos en todos los mamíferos conocidos (también en las aves y algunos reptiles). Muchos animales cazan de noche y duermen de día, otros están activos en el día y duermen de noche. Los primates subhumanos (monos) y el hombre pertenecen a este último grupo. Estamos diseñados y acostumbrados para dormir de noche. Esto es de importancia para valorar los casos de insomnio y de somnolencia excesiva diurna, por cambio voluntario del ciclo circadiano de actividad-reposo, como sucede con los trabajadores de turnos nocturnos o con el pasajero y la tripulación de rápidos vuelos intercontinentales. Estos últimos, al atravesar varios husos horarios, pueden llegar de día a su destino y ser presa de un deseo intenso de dormir, pues ya es de noche en su país de origen. En lugar de descanso, el infeliz viajero se encuentra ante una jornada llena de actividades, la mayor parte de las veces delicadas, pero cuando llega la noche y se apresta a dormir, o no lo logra o se despierta en seguida, obedeciendo a su reloj biológico que le dice que en su ciudad de residencia ya es de día. La importancia de las señales externas para

sincronizar los ritmos y organizar el sueño se hace evidente en la rapidez — unos cuantos días— con que el viajero se adapta a las nuevas condiciones de luz, temperatura y ruido del remoto lugar.

¿QUÉ ES EL SUEÑO?

¿Qué es este sueño que tanto anhelamos y cuya desaparición involuntaria sentimos como una señal de alarma, como una catástrofe? Y, por otra parte, ¿qué sentido tiene la ofrenda caballeresca del insomnio voluntario? ¿Por qué este desvelo autoimpuesto se consideró como signo de fidelidad, como un homenaje amoroso?

¿Qué esconde el sueño que lleva implícito desacato, traición y olvido? Signo de valentía era tener por cama las duras peñas y velar, velar y no dormir, como mensaje de fidelidad. Cuando Don Quijote recrimina a Sancho rendirse al sueño en lugar de velar por Dulcinea,^{*} la defensa y descripción del sueño que hace el buen escudero es completa y penetrante:

[...] Bien haya el que inventó el sueño, capa que cubre todos los humanos pensamientos [...] manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed [...] y finalmente *moneda general con que todas las cosas se compran* [...] sólo una cosa de malo tiene el sueño, según he oído decir, y es que se parece a la muerte [...]

¿Es realmente necesario pasar un tercio de nuestras vidas casi inmóviles, con la conciencia perdida o alterada, presa de estados alucinatorios que consideramos normales y a los que llamamos ensoñaciones,^{**} indefensos ante posibles ataques de depredadores y parásitos?

A esta pregunta, aunque la acumulación de datos de experimentación en animales y en el hombre ha sido enorme en los últimos años, no podemos contestar todavía. No sabemos con exactitud cuál es la función del sueño; conocemos sólo hipótesis. Existe un consenso general de que el sueño es absolutamente necesario, a mediano plazo, para integrar una actividad mental (incluyendo la conciencia) y desplegar una conducta adecuada para mantener relaciones con los seres que nos rodean y sobrevivir. A largo plazo su privación produce la muerte y esta muerte, al parecer, sobreviene por una falla en la homeostasis (regulación de las constantes del medio interno), sobre todo del control de la temperatura. Los efectos de la privación voluntaria de sueño, en sujetos considerados normales, provienen de estudios controlados en laboratorios y medios hospitalarios, por un lado, o de personas sometidas a privación de sueño en circunstancias tales como batallas, naufragios, torturas o escaladas prolongadas en la alta montaña. Son de sumo interés, pues ocurren en sujetos que no padecen alteraciones mentales detectables antes de la privación. En primer lugar llama la atención la enorme diferencia en horas

que hay entre lo que resiste un sujeto voluntario en condiciones ambientales adecuadas (más de 200 horas de privación) y las pocas horas (48-72) necesarias para provocar alteraciones psíquicas intensas, cuando la ausencia de sueño va acompañada de estrés físico y mental.

La privación de sueño produce cambios en la esfera sensorial, hace más lento el tiempo de reacción y la discriminación. Aparecen primero abundantes ilusiones (fenómeno que se caracteriza por una falsa interpretación de estímulos reales) y, más tarde, verdaderas alucinaciones (imágenes visuales o percepciones auditivas que surgen al parecer sin ninguna estimulación externa). Es difícil fijar la atención, y operaciones que antes parecían sencillas sólo se realizan lentamente y con un gran esfuerzo. La memoria a corto plazo comienza a alterarse y la mente del sujeto se ve asaltada por ideas paranoides. Desconfía de quienes lo rodean y, en los casos de privación más prolongados, pueden presentarse verdaderos estados delirantes. Estos cambios son álgidos en los periodos circadianos de más bajas temperaturas. Cuando se realizan registros electroencefalográficos (EEG) en estas condiciones, puede observarse que los sujetos presentan breves brotes de desactivación durante unos segundos, los que se han calificado de *microsueños*. Esto nos llevaría a comparar los fenómenos alucinatorios del insomne con las alucinaciones hipnagógicas del sueño normal (pero en vigilia) y con los mismos estados alucinatorios del narcoléptico (la narcolepsia es una enfermedad que se caracteriza por ataques de sueño durante el día y otros síntomas como parálisis transitoria al despertar, pérdida súbita del tono muscular y alucinaciones, sobre todo visuales).

EL ESTUDIO CIENTÍFICO DEL SUEÑO

La incorporación de los estudios sobre los mecanismos y las funciones de los estados de atención, vigilia, somnolencia y sueño a los dominios de la neurofisiología y la psiquiatría ha sido un proceso reciente. Realizar medidas fisiológicas que pudieran relacionarse con actividad mental y estados de conciencia no fue posible hasta mediados del siglo XIX. No fue solamente por el desarrollo de varias metodologías, como las que llevaron al conocimiento y medida del tiempo de reacción en el hombre y los animales y de la relación magnitud del estímulo-sensación, o por los avances en la correlación clínico-patológica de funciones mentales, como la memoria y el lenguaje. No fue solamente por eso; hubo, además, una especie de ruptura epistemológica durante la cual el dualismo cartesiano comenzó a ser vulnerable. Un cambio de actitud que propiciaron en forma decisiva los fundadores de la escuela de psicofísica alemana, sobre todo Müller, Du Bois Reymond, Von Helmholtz,

Wundt y Fechner.

Al fin del siglo XIX, la teoría de la neurona como unidad trófica y funcional del sistema nervioso, brillantemente consolidada por Santiago Ramón y Cajal (30), la demostración de la organización sináptica de los reflejos medulares por Charles Sherrington (33) y las nuevas perspectivas abiertas por Ivan P. Pavlov (28) con los reflejos condicionados abrían el camino para el estudio científico de la actividad mental. Sin embargo, se estaba todavía muy lejos de la posibilidad de analizar científicamente al sueño y las ensoñaciones. Es necesario puntualizar que, en los últimos años, la velocidad y el grado de avance en los conocimientos de la estructura y funciones del cerebro han sido enormes. Avances en el conocimiento que no soñaron ni Cajal ni Sherrington ni Pavlov ni Freud ni Jung. Tampoco los filósofos que se ocuparon de la situación mente-cerebro, como Schopenhauer, Kant, Hume o Bergson. Ellos no poseían los datos que tenemos ahora, derivados de las neurociencias, y esto no es una cuestión trivial. No se trata de que estos datos actuales sean una mera extensión de lo que ellos ya sabían sobre la neurobiología. Se trata de información nueva, diferente, que establece correlaciones electrofisiológicas y neuroquímicas con la actividad mental y los niveles de conciencia, información que nos ha proporcionado una visión distinta del sueño y que nos ha permitido estudiar su filogenia y ontogenia.

La capacidad del sistema nervioso para generar corrientes que podían amplificarse y graficarse era ya bien conocida, así como la posibilidad de modificarlas mediante fármacos activadores (estricnina) o depresores (éter). Todas estas experiencias se realizaban en animales privados de motilidad y de conciencia, ya fuera por fuertes dosis de anestésicos o por secciones en el cerebro, por lo que estas preparaciones no eran adecuadas para establecer bases fisiológicas del sueño y del despertar.

Los estudios sobre el sueño, en esa época, fueron anecdóticos y basados sobre todo en la experiencia introspectiva de algunos hombres geniales, como el francés Alfred Maury (25), quizá el primer investigador que sistematizó, mediante observaciones en él mismo, el efecto de estímulos externos para desencadenar el contenido onírico. Además nos legó el descubrimiento de los fenómenos alucinatorios del inicio del sueño, lo que él llamó alucinaciones hipnagógicas, predominantemente auditivas, y que distinguió de las ensoñaciones de carácter sobre todo visual, que ocurren más tarde en el sueño mismo. Maury estaba, como muchos de sus contemporáneos, imbuido de la teoría de los reflejos y pensaba que el contenido onírico se hallaba ligado a los estímulos externos que actuaban sobre el durmiente. Se hacía despertar por un ayudante que empleaba estímulos de naturaleza diversa en diferentes

momentos durante la noche y que anotaba cuidadosamente sus imágenes oníricas, las que invariablemente se relacionaban con la modalidad del estímulo sensorial. En uno de sus experimentos se le hizo oler agua de colonia mientras dormía y declaró que soñó estar en El Cairo, en la *boutique* de Jean Marie Farina. En otra ocasión lo picaron con un alfiler en la nuca y soñó que estaba siendo tratado por un médico que le aplicó un emplasto siendo niño. También, cuando le gotearon agua sobre la frente soñó que estaba en Italia, transpirando profusamente, y bebía vino de Orvieto.

Maury no fue el único en hacer este tipo de experimentos, que en realidad estaban en boga en esa época, pues hasta entonces la introspección había sido el único modo de estudiar el sueño, pero fue el más sistemático y estableció una curiosa relación entre las ensoñaciones, los instintos y la inteligencia, que está patente en el complicado (a la usanza de entonces) título de su obra principal: *Le sommeil et Les Reves. Études psychologiques sur ces phénomènes et les divers états qui s'y rattachent, suivies des recherches sur le développement de l'instinct e de l'intelligence*, aunque no queda claro cuál era su concepto de inteligencia y parece más bien referirse a procesos de memoria y culturales o tal vez a la conciencia. Otro investigador que dedicó mucho tiempo a explorar las ensoñaciones inducidas por estímulos sensoriales fue J. Mourly-Vold (27), cuya obra se tradujo al alemán entre 1910 y 1912 y fue comentada por Freud (13). Este autor noruego estudió el efecto sobre las ensoñaciones del desplazamiento pasivo de los miembros.

Los numerosos experimentos semejantes a los de Maury y Mourly-Vold, en los que se trataba de explorar la influencia de los estímulos externos sobre el contenido manifiesto de las ensoñaciones, fueron reveladores en un sentido, pues aunque los resultados eran positivos en muchas ocasiones —los sueños provocados por los estímulos sí estaban en relación con éstos— mostraban una característica personal que hacía pensar que además de la respuesta al estímulo cada individuo aportaba algo de su propio bagaje, algo diferente que relacionaba al contenido manifiesto con sus más recónditas experiencias. Así, si el estímulo empleado era un timbre, un sujeto podía referir una ensoñación que mostrara una torre de iglesia con las campanas al vuelo, pero otro sujeto (o el mismo, en otra ocasión) ante igual estímulo decía soñar con una locomotora haciendo sonar su campana al entrar en la estación o con la alarma de un barco perdido en la niebla. Las ensoñaciones previas al despertar, inducidas por estímulos sensoriales, tienen cierta especificidad relacionada con la modalidad sensorial de que se trate, pero su contenido, de lo más variado y en ocasiones extraño, no es explicable por la pura situación estímulo-respuesta.

Todo el conjunto de investigaciones sobre los sueños, anteriores a los años treinta, tienen en común basarse únicamente en el informe de los sueños propios de un investigador o en la anotación, más o menos cuidadosa, del testimonio verbal de sujetos interrogados respecto a sus ensoñaciones.

Es necesario tener en cuenta cuál era el conocimiento y las hipótesis que hace 70 años se tenían sobre el funcionamiento del cerebro. Aunque ya se conocía el potencial de membrana en reposo de las neuronas y el impulso nervioso y algo sobre la forma de comunicación entre las neuronas, todavía faltaba descubrir la transmisión química, las sustancias neurotransmisoras y sus efectos a largo plazo y, sobre todo, la inhibición directa de una neurona sobre otra y las acciones hormonales dentro del propio cerebro. La idea que tenían los teóricos de fin del siglo XIX sobre la neurobiología era demasiado pobre todavía como para permitirles establecer una teoría sobre el sueño y las ensoñaciones, que no fuera puramente reflexológica y psicológica.

Varios hallazgos fundamentales sobre la fisiología cerebral, que tuvieron lugar ya en la segunda mitad del siglo XX, hubieran modificado las ideas de estos filósofos y psicólogos. El primero es que las neuronas nunca descansan y que durante el sueño existe una gran actividad espontánea endógena en el cerebro, es decir, que éste es capaz de activarse a sí mismo; el segundo consiste en los resultados de la estimulación eléctrica puntiforme de la corteza cerebral (29) de regiones profundas del sistema límbico en humanos no anestesiados (11), que produce experiencias mentales referidas por los pacientes “como si tuvieran un sueño o ensoñación”, lo que ha sido comprobado por otros autores, sobre todo en el caso de la estimulación eléctrica de la amígdala del lóbulo temporal. El tercero, el más revolucionario en cuanto a las ensoñaciones se refiere, es el hallazgo de la fase del sueño llamada de movimientos oculares rápidos (MOR) (REM en inglés) (1). Numerosas investigaciones han demostrado que más de 90% de las ensoñaciones suceden, precisamente, en la fase MOR del sueño y que están estrechamente relacionadas con los movimientos de los ojos. Además, y esto es de extraordinaria importancia para juzgar acerca del inicio de las ensoñaciones, la fase MOR del sueño tiene características biofísicas y bioquímicas realmente únicas, siendo una de ellas su carácter cíclico inexorable y ligado a la especie (alrededor de 90 minutos para el hombre), y otra el que —en circunstancias normales— se acompaña siempre de pérdida del tono muscular de los músculos antigravitarios (21). Un hecho más, muy revelador, sería la farmacología y la biología molecular de las llamadas drogas alucinógenas, capaces de desencadenar fenómenos muy parecidos a las ensoñaciones.

El estudio instrumental del sueño en humanos tuvo un gran desarrollo con el descubrimiento por Hans Berger (2) del electroencefalograma (EEG). Este psiquiatra alemán observó cambios en la actividad eléctrica del cerebro, detectados desde el cuero cabelludo, cuando los sujetos pasaban de la vigilia a la somnolencia y de ahí al sueño. Estos cambios consisten en la ocurrencia, cada vez más abundante, de una actividad eléctrica cerebral lenta y de alto voltaje. Dormir fue clasificado más tarde, en fases de inducción y establecimiento del sueño de ondas lentas (SOL) y la ya mencionada fase MOR, de las ensoñaciones (1, 2, 3 y 4). La cirugía estereotáxica y la implantación de electrodos de profundidad en el cerebro de los animales permitió delimitar cuáles eran los agrupamientos o centros neuronales responsables del sueño y de la vigilia. Esto fue un gran paso, y desde entonces estamos acostumbrados a construir *hipnogramas*, que son gráficas del sueño de toda la noche en las cuales podemos observar cuando un sujeto está soñando, despertarlo e interrogarlo.

LAS ENSOÑACIONES SON EXPERIENCIAS SENSORIALES Y MENTALES PERSONALES

Experimentamos nuestras sensaciones —producto de la estimulación sensorial endógena o exógena— y la memoria de ellas como un asunto muy personal. Sin las sensaciones, sin su flujo permanente, no podemos pensar correctamente por mucho tiempo. Tal vez no se ha valorado en todo su significado el efecto de los experimentos de privación sensorial parcial [la privación completa es técnicamente imposible; no podemos, estando conscientes, anular totalmente la descarga espontánea de los telerreceptores (retina, oído interno, tacto), ni los mensajes de los propioceptores de los músculos, tendones y canales semicirculares del oído interno]. En un ambiente silencioso, sin estímulos visuales ni auditivos y sin cambios de temperatura, los sujetos se tornan inestables y sufren alucinaciones (17).

Siempre nos ha llamado la atención que siendo las imágenes oníricas una alucinación no se haya realizado más investigación para dilucidar si no tienen un origen común o semejante al de otros estados alucinatorios como estos descritos, producidos por la privación sensorial (véase cap. III). Ya hemos visto que el sueño MOR aparece cíclicamente como una necesidad. ¿Pero una necesidad de qué?; algunas de las hipotéticas funciones adscritas al sueño MOR tratan de responder a esta pregunta y se acercan a la explicación de la ensoñación como una “alucinación necesaria”. Entre otras, las siguientes me parecen pertinentes:

Roffwarg (31): Los periodos MOR constituyen una estimulación endógena que ayuda a la maduración del sistema nervioso. Como apoyo a esto estaría el

incremento de la síntesis de proteínas y la formación de genes inmediatos-tempranos (7), los cuales serían desencadenados por la propagación de los fenómenos fásicos del sueño MOR, principalmente por las ondas ponto-genículo-occipitales (PGO). Estas ondas inducen probablemente la imagen visual onírica.

Snyder (34): El sueño MOR suele ir seguido de breves despertares, lo cual sería el vestigio de una necesidad evolutiva de los animales que así podrían defenderse del ataque de depredadores. Es decir, el sueño MOR tiene un carácter ecológico.

Vemos aquí algo importante, es decir, el sueño MOR aparece cuando el periodo de “no conciencia” previo es demasiado prolongado.

Dement (8): La función del sueño MOR es la de “limpiar” el sistema nervioso central de un metabolito endógeno, producto de su funcionamiento.

Weiss (36): El sueño MOR reorganiza los patrones de descarga en la circuitería cerebral, mismos que se desorganizan durante el sueño de ondas lentas. Esta teoría recuerda la de los *engramas* de Lashley y comienza a ser un esbozo de la importancia del MOR en los procesos de aprendizaje (véase cap. XI).

Ephron (9): El sueño MOR representa un periodo de recuperación de la “privación sensorial” que se establece durante la fase de sueño de ondas lentas (SOL). Constituye un mecanismo homeostático que restituye los niveles necesarios de excitación.

Moruzzi (26): Amplía la hipótesis de Ephron, considerando al sueño MOR como un acto instintivo y homeostático que aparece como consecuencia de la desactivación reticular (la formación reticular del cerebro medio contiene una serie de grupos neuronales responsables del despertar y del mantenimiento de la vigilia).

Lo anterior nos lleva a postular una hipótesis en relación con la función del MOR, que es la siguiente: “El sueño MOR —y por tanto las ensoñaciones— aparece cíclicamente como un resurgimiento necesario de las sensaciones, ante la privación sensorial y de la conciencia, que representa la fase no MOR o SOL. El exceso de SOL en el tiempo representaría un estado semejante al coma y a la epilepsia generalizada, con la consiguiente alteración de la memoria reciente. El sueño MOR tiene, por lo tanto, un carácter anticonvulsivo”. Esto ha sido repetidamente demostrado en nuestro laboratorio [Fernández-Guardiola y colaboradores (10); Calvo (5)].

LA INTERPRETACIÓN DE LAS ENSOÑACIONES

Los esfuerzos por interpretar los sueños tienen una larga historia. Durante quizá más de 3 000 años han preocupado a la humanidad, como algo inexplicable, mágico, quizá cargado de sentido, pero que se nos escapa. En ocasiones experimentamos ensoñaciones tan vívidas y claras que sentimos la necesidad de relatarlas, de contárselas a alguien, y hacemos un esfuerzo por recordarlas y verbalizarlas. En este acto de recuerdo y verbalización comienza un proceso de ineluctable distorsión, así es que en realidad siempre nos queda una sensación de que fue algo más, algo diferente, más profundo y difícil de explicar lo que experimentamos dormidos.

Aunque las ensoñaciones tienen frecuentemente un aspecto particular de extrañeza y discontinuidad, no dejan de ser, a la vez, una representación de una realidad personal, de proporcionar un material que puede ser contrastado con memorias recientes y antiguas —un soldado retirado del frente sueña de pronto que está de nuevo en combate y despierta agitado y sudoroso—. A su vez, una ensoñación puede guardarse en la memoria y ser comparada con sucesos, eventos y circunstancias del futuro. “¡Yo había soñado que esto iba a suceder!”, oímos con frecuencia exclamar a alguien cuya vivencia presente le recuerda un sueño que tuvo en alguna ocasión.

No es de extrañar que si mujeres y hombres han experimentado ensoñaciones desde los albores de la humanidad, puestas en evidencia a partir del desarrollo del lenguaje oral y escrito, surgieran poco a poco expertos en la interpretación de los sueños. Indudablemente estos expertos deberían ser excelentes soñadores y comenzarían por analizar sus propios sueños en las dos direcciones que hemos señalado —la ensoñación como reactivación de memoria o como presagio—. Esta última perspectiva es de gran interés y se basa en la carga de temores y deseos expresados en los sueños, temores y deseos que tienen una base lógica en el desarrollo de los pensamientos de un sujeto a lo largo de su vida vigil y que aparecen en el contenido manifiesto de sus sueños. Esto no es de extrañar, pues el hombre posee la capacidad de pensar en el futuro y la ejerce constantemente. Nos podemos imaginar cómo será un viaje que vamos a hacer, los peligros en que nos veremos envueltos y lo que deseáramos que pasara. En el mejor de los casos, ¿qué tiene de extraño que también lo soñemos?, y estas ensoñaciones tienen una alta probabilidad de verse realizadas en un futuro, dando así a los sueños un falso carácter premonitorio.

Los antiguos interpretadores de sueños eligieron el camino de la premonición porque es indudablemente más redituable y tenía una mayor

demanda. El pasado pasado es, y los sueños que reactivan memorias son autoanalizados sin necesidad de ayuda externa en la mayoría de los casos. Pero aquellos que tocan el futuro generan curiosidad, expectación y ocasionalmente angustia. Era necesario un intérprete, alguien especializado que ayudara a analizar su sentido.

Los estudios modernos de laboratorio de sueño sobre las ensoñaciones han enriquecido y, en cierto modo, transformado el concepto de interpretación de los sueños. Al lograr detectar el instante en que se está produciendo la ensoñación (mediante la lectura del EEG) se puede con cierta facilidad relacionar su contenido con circunstancias controladas pre-sueño. Además, es innegable algo que no se conocía con anterioridad, es decir, el origen cerebral y cíclico de la ensoñación, así como su latencia con respecto al inicio del dormir (que va de 80 a 110 minutos). Una de las conclusiones fundamentales de estos estudios es que es posible discernir un modo personal de manejo de la ensoñación. Es decir, al establecer una serie de condiciones previas al dormir, que ya se ha demostrado que van a intervenir en el contenido manifiesto de las ensoñaciones, puede observarse que diferentes sujetos exhiben un estilo personal, un patrón de resolución de la historia onírica, que se repite en el tiempo (37). Además, las ensoñaciones que siguen a una situación pre-sueño cargada emocionalmente tienden a resaltar los aspectos prominentes de tales estímulos, mientras que las ensoñaciones que se producen después de estímulos neutros ponen de manifiesto las características más periféricas de éstos.

La interpretación de los sueños es antiquísima y, en un principio, se preocupó sobre todo por los aspectos premonitorios, de predicción del futuro, mediante la fórmula de encontrar un significado latente tras el contenido manifiesto de la ensoñación. Los primeros interpretadores de sueños de que tengamos noticia escrita fueron los hermanos de José, hijos de Jacob.^{***} José tuvo dos sueños que relató a sus hermanos, cuyo contenido manifiesto era, en el primero, que estaban todos recogiendo trigo en gavillas, pero la gavilla o haz de José se erguía en el centro y las de sus hermanos se inclinaban a su alrededor. En el segundo, José soñó que estaba en el campo y que el Sol y después la Luna se inclinaban ante él. La conclusión de los hermanos fue la de que José pretendía dominarlos; “lo odiaron más por sus sueños que por sus palabras” y, como es bien sabido, decidieron deshacerse de él. Más tarde, en Egipto, José interpreta los sueños del dispensero y del panadero del faraón, compañeros suyos de prisión, prediciendo la libertad y restitución en su cargo del primero y la muerte del segundo, ambas cosas vueltas realidad. Aquí José intenta ser retribuido por su trabajo y pide al dispensero que interceda por él

con el faraón. Después interpreta los dos sueños del rey, sobre las vacas y las espigas gordas y flacas, con gran éxito. Ahora bien, aunque la historia de José está llena de amor y de inteligencia, es evidente que no hacía participar al sujeto en la interpretación del contenido manifiesto de la ensoñación. El primero que hizo esto fue Sigmund Freud a principios del siglo xx.

LA INTERPRETACIÓN ONÍRICA DE FREUD

A diferencia de José y otros interpretadores de sueños de la Antigüedad, Freud puso siempre la interpretación de la ensoñación en el pasado. Este autor dio una serie de conferencias en Viena, durante los semestres de invierno (1915-1916, 1916-1917), es decir, en plena primera Guerra Mundial, ante un auditorio compuesto por hombres y mujeres, médicos y profanos. Estas lecciones fueron fielmente recogidas en un volumen extraordinario titulado *Introducción al psicoanálisis*. En él, Freud nos da algo inapreciable: con una gran frescura y sinceridad nos relata cómo, a partir del análisis de los actos fallidos y los *lapsus* lingüísticos, llegó a la conclusión de que al hacer participar al sujeto, mediante la asociación libre de palabras, se podía llegar a comprender el significado del error. Esto es importante para comprender su teoría posterior de la interpretación de los sueños, pues utilizó la misma técnica. Vemos así que Freud consideró desde un principio que el contenido manifiesto del sueño era algo así como un error o un disfraz, y que el sujeto, ayudado por el analista, debería encontrar él mismo el significado, el contenido latente de la ensoñación.

Ante todo no debemos olvidar que Freud previno a su audiencia, en las citadas conferencias, de que “el psicoanálisis es un procedimiento de tratamiento médico de personas que sufren de enfermedades nerviosas”. Esto es importante, pues nos aclara que el autor no estaba interesado en el sueño y las ensoñaciones que podríamos considerar normales, y es necesario recordarlo cuando se analizan los resultados de las experiencias de los modernos laboratorios de sueño, que en su mayor parte emplean sujetos voluntarios sanos, generalmente jóvenes estudiantes. Decimos esto porque Freud, al hacer la división tajante entre el contenido manifiesto de la ensoñación y lo que llamó el contenido latente o “inconsciente”, muestra un claro desinterés por las ensoñaciones simples, como las infantiles, en las cuales, según él, no se opera todavía una transformación debida a represión alguna, no habiendo censura ni ocultamiento. Es decir, a Freud no le interesaba el hecho fisiológico de dormir y soñar, cuando esto sucedía en forma manifiesta y tranquila. Admitía que los sueños infantiles, de los cuales proporciona tres ejemplos, son *actos psíquicos inteligibles y completos* (las itálicas son del propio autor) que expresan, sobre todo, deseos, que al

cumplirse en la ensoñación impiden que el sujeto despierte. Las ensoñaciones serían, pues, las guardianas del sueño. Llegó a decir, en estas conferencias, que sin las ensoñaciones no se podría dormir.

Freud comenzó en 1900 algo así como un tratado de psicología científica, obra que abandonó para dedicarse de lleno al psicoanálisis. Su cambio de actitud fue, sin duda, debido a lo poco que se conocía entonces sobre la integración cerebral de la actividad mental, sobre la memoria y las emociones, y ni qué decir de la anatomía y la fisiología del sueño. Para Freud, como para la mayoría de los médicos de su tiempo, las enfermedades mentales eran puramente psicológicas y no estaban ligadas a ningún sustrato cerebral.

Freud adjudicó a la conciencia un papel de censura y represión que llegó a comparar, en una forma por demás pintoresca, con la censura que en los diarios de Viena, durante la guerra, se aplicaba a las noticias. Aquí hace una extrapolación que revela su pensamiento. El periodista que sabe que parte de su información va a ser, con seguridad, censurada, se las arregla para que “entre líneas” dicha información aparezca en el texto en forma *latente*. Esta obsesión por considerar el contenido manifiesto como un disfraz y el inconsciente como producto únicamente de la represión y la censura y “disparador” de los sueños fue más tarde extendida por Freud al contenido *simbólico* del inconsciente, sobre todo sexual, debido tal vez a que el método de la asociación libre se estaba revelando como demasiado laborioso y poco productivo. Esta posición fue criticada por Jung (23), con el que, como veremos, están más de acuerdo las teorías sobre las ensoñaciones, producto de la investigación moderna en neurociencias.

ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN SOBRE LAS ENSOÑACIONES

En primer lugar debemos aclarar que las investigaciones modernas sobre las ensoñaciones han hecho resaltar la importancia del contenido manifiesto de los sueños así como su relación con la estructura mental del sujeto, con sus pensamientos en la vigilia, sus conceptos y preocupaciones. Diferentes laboratorios de sueño han analizado centenares de miles de ensoñaciones, sobre todo de sujetos voluntarios sanos. Estos análisis han sido efectuados por varios observadores —no por uno solo—, y se ha llegado a diversas conclusiones que modifican bastante el enfoque clásico, puramente psicológico. Podríamos resumirlas así:

a) Las ensoñaciones tienen un inicio ligado al funcionamiento de los núcleos celulares bulbo-pontinos que dan principio, cíclicamente, al sueño MOR; su tiempo de duración es el mismo que el de esta fase del sueño. El desencadenamiento del MOR sucede por un mecanismo colinérgico (18), que

se activa probablemente desde regiones anteriores del cerebro a través de una señal de serotonina (5-HT) que induce procesos neuroendocrinos en los que intervienen péptidos hipotalámicos derivados del ACTH (hormona adeno-córtico-trófica). Las ensoñaciones son muy raras en otras fases del sueño donde, al aparecer, sobre todo en la fase 4, lo hacen en forma de pesadillas. Los sueños no son, por lo tanto, disparados por un proceso psicológico.

b) El sueño sucede cuando se desactiva un sistema, en el cerebro medio o mesencéfalo, llamado reticular ascendente, responsable de mantener la vigilia. Esta desactivación la induce probablemente un complejo de núcleos llamados del *rafe*, que generan la 5-HT. Cuando se inhiben farmacológicamente estos núcleos, con inhibidores de la síntesis de monoaminas, como la paracloro-fenil-alanina (PCPA), se induce un insomnio duradero (22).

c) La autoestimulación cerebral en la fase MOR puede verificarse por la aparición de fenómenos eléctricos propagados (las llamadas puntas pontogenículo-occipitales [PGO] de alto voltaje) que recorren básicamente sobre todo la vía visual. Esto explica, en parte, la naturaleza visual predominante de la imagen onírica, que genera a su vez los movimientos oculares rápidos del que sueña.

d) La actividad PGO durante el sueño MOR se genera en una forma aleatoria, es decir, discontinua e impredecible, como espigas únicas o en breves descargas de seis a más puntas. Esto explica una de las características más notables de las ensoñaciones, es decir, sus discontinuidades abruptas y, al parecer, fuera de toda lógica.

e) Las PGO no aparecen solamente en la vía visual (donde primeramente fueron descritas) sino que invaden otros territorios, sobre todo del sistema límbico (amígdala del lóbulo temporal, *girus cinguli*, hipocampo, núcleo anterior del tálamo, etc.). Esto estaría relacionado con los contenidos emocionales y la reactivación de memorias de las ensoñaciones.

f) Diferentes individuos revelan modos distintos de soñar, y en un mismo individuo se presentan sueños semejantes. Esto indujo, desde los años cuarenta, a Calvin Hall (16) a proponer que un sueño podía ayudar a interpretar otro sueño del mismo individuo. Es más, Hall tuvo la idea de utilizar las ensoñaciones como un medio de caracterizar la personalidad.

g) Las ensoñaciones suceden en un cerebro que se autoestimula durante el sueño (cada 90 minutos, más o menos, en el hombre), teniendo restringida la información sensorial (el umbral para los estímulos sensoriales es muy elevado en ese momento) y que está imposibilitado de expresión motora por

una pérdida concomitante del tono muscular. Es decir, el ser que sueña es un ser aislado, casi inmóvil e indefenso, cuya conciencia se despierta al ser activadas extensas zonas de la corteza cerebral por los fenómenos fásicos del MOR. Estos hechos dieron origen a las hipótesis sobre las ensoñaciones de Foulkes (12) y de Hobson (19). Foulkes propone que la actividad mental varía durante el sueño MOR, según aparezcan los eventos fásicos (PGO) o no estén presentes (periodo tónico), es decir, postula una experiencia primaria visual (EPV), seguida de una elaboración cognoscitiva secundaria (ECS). En esencia, la tesis de Hobson de activación y síntesis afirma lo mismo. Los registros de ensoñaciones de enfermos mentales, sobre todo esquizofrénicos, parecen corroborar esta dicotomía al informar de ensoñaciones que solamente contienen la porción EPV, estando ausente el componente ECS.

Seligman y Yellen (32) proponen que la parte cognitiva de la ensoñación no está tan separada de la EPV, sino que forma parte de ella e incluye la integración de las emociones.

Vemos así que el contenido de las ensoñaciones es una función de las memorias e ideas evocadas por un proceso neurobiológico aleatorio, al azar. Esto no significa en absoluto que no tengan un significado. Diversas teorías han sido propuestas recientemente intentando relacionar los hallazgos de las neurociencias con la interpretación de los sueños. La perspectiva cognoscitiva en psicología ha venido reivindicando los estudios sobre la conciencia y la memoria subjetiva, que habían sido por tantos años desatendidos, durante el auge del psicoanálisis y del conductismo. Este resurgir de la conciencia como tema de análisis se ha reflejado en nuevas explicaciones de las ensoñaciones al encontrar semejanzas estructurales notables entre éstas, que suceden durante el MOR, y la cognición, durante la vigilia. Especialmente orientadoras en este sentido nos parecen dos líneas de investigación: por un lado, las experiencias de “cerebro escindido longitudinalmente” (*split brain*) de Gazzaniga (14), aplicando, en el hombre, los notables descubrimientos de Sperry (35) sobre la fisiología de los hemisferios cerebrales. Una línea muy interesante de investigación que se inició quizá con el trabajo de Goldstein (15) propone una lateralización de los procesos cognoscitivos, indicando un papel dominante del hemisferio derecho durante el sueño MOR y las ensoñaciones. Recientemente Hodoba y colaboradores (20) encuentran que en pacientes con lesiones epilépticas del lóbulo temporal derecho el sueño MOR está aumentado significativamente, desapareciendo este aumento con la remisión de los pacientes, lo que está ligado también al hallazgo de Calvo y colaboradores (4) de un incremento de la densidad de PGO al estimular

eléctricamente la amígdala del lóbulo temporal. Por otro lado, quizá aún más directamente relacionados, los resultados recientes de la neurolingüística sobre la distribución cerebral de las respuestas inducidas por palabras miden en el EEG los potenciales relacionados con eventos (PRE).

CONCLUSIÓN: UNA APROXIMACIÓN BIHEMISFÉRICA Y NEUROLINGÜÍSTICA A LA INTERPRETACIÓN DE LOS SUEÑOS

Existen bastantes datos que permiten establecer un paralelismo entre los fenómenos bioeléctricos tónicos y fásicos del sueño MOR, que dan lugar a las ensoñaciones y los potenciales eléctricos cerebrales provocados por palabras. Desde luego, y éste es un problema que podrá resolverse en el futuro, tendremos que tomar algunos datos obtenidos en animales, en mamíferos superiores, pues en el humano no podemos, por ahora, conocer cómo se generan y propagan los fenómenos subcorticales fásicos del sueño MOR. Esto no es tan grave puesto que sí podemos registrar ampliamente el EEG, los PRE y los movimientos oculares, así como el tono muscular.

Para plantear nuestra hipótesis describiremos primero los eventos que intervienen en la comprensión de una palabra vista u oída que considera la neurolingüística (para nuestra hipótesis de las ensoñaciones, consideraremos los PRE evocados por palabras estimulando la vía visual).

La neurolingüística ha demostrado que el proceso mediante el cual se accede al significado de una palabra se puede esquematizar mediante un módulo con cuatro etapas: I. Estimulación de la vía sensorial por la palabra escrita. II. La palabra es reconocida como un estímulo que pertenece a la lengua en un “diccionario ortográfico de formas lingüísticas” o “diccionario de entrada”. III. Un sistema semántico donde las palabras adquieren un significado. IV. Un diccionario de salida. La justificación para establecer la existencia de este módulo se halla en el comportamiento de pacientes con lesiones cerebrales que afectan selectivamente bien al diccionario de entrada, al sistema semántico o al diccionario de salida (véase cap. XII).

Los experimentos con PRE en nuestro laboratorio (24) han establecido que el reconocimiento visual de una palabra como tal, es decir, de una que pertenece a la lengua, se integra en zonas de la corteza visual izquierda, con una latencia de 70 a 100 mseg y que concluye antes de los 200 mseg. La evidencia indica, asimismo, que las tareas posteriores a este primer reconocimiento están menos lateralizadas, corresponden a regiones más anteriores de la corteza y ocurren con latencias más tardías alrededor de los 300 mseg. Estos eventos tienen un ineluctable orden cronológico que desde

luego puede sufrir alteraciones; pero también se han propuesto saltos de etapas, que están en discusión. Asimismo pueden sufrir cambios, sobre todo acortarse con el aprendizaje o, lo que es muy importante, la desaparición de alguno de ellos en caso de lesiones cerebrales puntuales. La neurolingüística pretende describir el desarrollo espacio-temporal de estos eventos en la corteza cerebral. Para ello utiliza métodos como la correlación anatómico-funcional del desarrollo del lenguaje en el niño y el análisis de los efectos de las lesiones cerebrales sobre la integración del lenguaje (afasiología) y métodos no invasivos de “mapeo” cerebral (véase cap. XII).

Ahora bien, es razonable establecer aquí un paralelismo o comparación entre los PRE visuales, evocados por palabras, y las puntas ponto-genículo-occipitales (PGO) del sueño MOR. Ambos eventos son generados en forma distinta (los primeros se inician en la retina, los segundos en la región bulbo-protuberancial del tallo cerebral); pero ambos son fásicos, tienen una amplitud y duración semejantes, e invaden los mismos conglomerados celulares de los cuerpos geniculados laterales del tálamo y se proyectan sobre las mismas áreas visuales de la corteza cerebral. Por otra parte, *ambos se propagan más allá de las estructuras visuales* (como ya hemos dicho, en nuestro laboratorio demostramos que las PGO pueden detectarse, con latencias progresivamente crecientes en el *girus cinguli*, el núcleo anterior del tálamo, la amígdala del lóbulo temporal y el hipocampo, y con los PRE visuales sucede lo mismo).

Una característica de las PGO es su generación bilateral subcortical en una forma asincrónica (6). Su disparo es colinérgico y son inhibidas por la norepinefrina y la serotonina. Su potencia es grande y variable; no se trata de un fenómeno menor e invaden ambos hemisferios cerebrales, como hemos dicho, en forma asincrónica; es decir, en diferentes tiempos pueden activar áreas visuales y zonas de reconocimiento semántico, izquierdas o derechas.

Supongamos, y ésta es nuestra hipótesis, que las PGO, al igual que los PRE lingüísticos, tienen primero acceso a un “diccionario de imágenes” y unos milisegundos después a un proceso de integración cognoscitiva. El asincronismo bilateral de estas PGO, que suceden en forma aislada o en pequeñas “descargas” de varios elementos, podría explicar algunas de las características más notables de las ensoñaciones, como son su *discontinuidad*, bruscos cambios de contenido difíciles de explicar al ser activadas áreas vecinas, pero que encuentran una explicación si consideramos el traslado de un hemisferio cerebral al otro, de la reactivación de imágenes; ser *silenciosas y eminentemente visuales*, puesto que las PGO recorren la vía visual primordialmente; *ser o no emocionantes*: las experiencias citadas de

Gazzaniga y Sperry nos muestran cómo en el *split brain* una misma imagen desencadena una respuesta emocional o no, dependiendo de si se proyecta sobre el hemisferio derecho o el izquierdo; ser, en muchas ocasiones, *raras, fugaces, extrañas e incomprensibles*: según nuestra hipótesis, estos sueños serían provocados por PGO poco amplias que no se propagaran hasta las zonas de integración cognoscitiva. Y por último, el hecho negativo que necesita aún ser explicado es que en el contenido manifiesto de las ensoñaciones *no aparece nunca el dolor físico*. Esto podría deberse a un mecanismo homeostático que hace que las PGO no invadan vías ni centros de integración de la experiencia del dolor, o que éste no llegue a ocupar nunca la memoria. De hecho, hemos podido comprobar que es imposible, durante la vigilia, recordar un tipo de dolor como experiencia actual. No hay que olvidar que durante la vigilia una palabra puede desencadenar una serie de imágenes y conceptos que tienen características semejantes a las que suceden en las ensoñaciones. Basta con emplear el método de la asociación libre de palabras para ver surgir elementos cognoscitivos que tienen mucho en común con la estructura de los sueños cuando se duerme. La hipótesis que acabamos de describir trata de la producción y estructuración de las ensoñaciones, cuyo contenido es un asunto personal que va a depender del almacenamiento de imágenes visuales y de los procesos cognoscitivos durante el desarrollo histórico de un individuo. Lo único en que sí hace hincapié el proceso que hemos descrito es que, al igual que en el procesamiento neurolingüístico, el contenido manifiesto cognoscitivo es importante como fuente para interpretar las ensoñaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aserinsky, E. y Kleitman, N. (1953). "Regularly occurring periods of eye motility and concurrent phenomena during sleep". *Science* 118: 273-274.
2. Berger, H. (1930). "Über das elektroenkephalogram des menschen. Zeweite mitteilung". *J. Psych. Neurol.* 40: 160-179.
3. Calvo, J. M. y Fernández-Guardiola, A. (1984). "Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus and hyppocampus during REM sleep in the cat". *Sleep* 7: 202-210.
4. Calvo, J. M., Badillo, S., Morales-Ramírez, M. y Palacios-Salas, P. (1987). "The role of the temporal lobe amygdala in ponto-geniculo occipital activity and sleep organization in cats". *Brain Res.* 403: 22-30.
5. Calvo, J. M. (1991). "Amygdaloid kindling during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. I. Inhibitory influence of paradoxical sleep on kindling development". *Epilepsy Res.* 9: 113-120.

6. Cespuglio, R., Laurent, J. P. y Jouvet, M. (1975). "Étude des relations entre l'activité ponto-geniculo occipitale (PGO) et la motricité oculaire chez le chat sous réserpine". *Brain Res.* 83: 319-355.
7. Curran, T. y Morgan, J. I. (1987). "Memories of fos". *Bioessays* 7: 225-258.
8. Dement, W. y Kleitman, N. (1957). "The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming". *J. Exper. Psychol.* 53: 339-346.
9. Ephron, H. y Carrington, P. (1965). "REM sleep and cortical homeostasis: Theoretical considerations". *Report to the Association for the Psychophysiological Study of Sleep*. Washington, D. C.
10. Fernández-Guardiola, A. y Ayala, F. (1971). "Red nucleus fast activity and signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures". *EEG & Clin. Neurophysiol.* 30: 547-555.
11. Fernández-Guardiola, A. (1977). "Reminiscences elicited by electrical stimulation of the temporal lobe in humans". En: R. Drucker-Colin y J. L. McGaugh (comps.). *Neurobiology of sleep and memory*. Academic Press. Nueva York.
12. Foulkes, D. (1985). "Dreaming: a cognitive-psychological analysis". *Lawrence Erlbaum*. Hillsdale, N. J.
13. Freud, S. (1924). *Introduction a la Psychanalyse* (trad. al francés del alemán por S. Jankélévith). Payot. París.
14. Gazzaniga, M. S. y LeDoux, J. E. (1978). "The integrated mind". Plenum Press. Nueva York.
15. Goldstein, L., Stoltzfuz, N. W. y Gardocki, J. F. (1972). "Changes in interhemispheric amplitude relationship in EEG during sleep". *Physiol. Behav.* 8: 811-815.
16. Hall, C. (1991). "The two provinces of dreams". *Dreaming* 1: 91-93.
17. Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior*. Wiley. Nueva York.
18. Hernández-Peón, R. (1965). "A cholinergic Hypnagogic limbic fore brain-hind brain circuit". En: M. Jouvet (comp.). *Neurophysiologie des états de sommeil*. CNRS eds. Lyon.
19. Hobson, J. A. (1988). *The dreaming Brain*. Harper-Collins Pub. Boston.
20. Hodoba, D. (1992). "Evidence from epileptic patients on the role of the right hemisphere in REM sleep". *Neurol. Croat.* 41: 99-116.
21. Jouvet, M. (1962). "Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des diferentes phases du sommeil physiologique". *Arch. Ital. Biol.* 100: 125-206.

22. Jouvet, M. (1969). "Biogenic amines and the states of sleep". *Science* 163: 32-41.
23. Jung, C. G. (1974). *Dreams* (trad. del alemán por Richard y Clara Winston). Vintage. Nueva York.
24. Marcos-Ortega, J., Luna-Villegas, G., Fernández-Mas, R., Fernández-Guardiola, A. y Garza-Cuarón, A. (1992). "Estudio de la habituación en los potenciales cerebrales relacionados con eventos lingüísticos". *Anal. Inst. Mex. Psiquiat.* 5: 165-162.
25. Maury, A. (1862). *Le sommeil et les rêves*. Didier et Cie. París.
26. Moruzzi, G. (1972). "The sleep-waking cycle". En: *Reviews of physiology*. Springer-Verlag. Berlín.
27. Mourly-Vold (1916). Citado por Freud, S. (Véase referencia 13.)
28. Pavlov, I. (1960). *Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex* (trad. por G. V.). Anrep. Dover. Nueva York.
29. Penfield, W. y Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function*. McMillan. Nueva York.
30. Ramón y Cajal, S. (1909). *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés* (trad. por S. Azoulay). Maloine. París.
31. Roffwarg, H., Musio, H. y Dement, W. (1966). "Ontogenic development of the human sleep-dream cycle". *Science* 152: 604-618.
32. Seligman, M. y Yellen, A. (1987). "Invited Essay: What is a dream?" *Behav. Res. Therap.* 25: 1-24.
33. Sherrington, Ch. (1906). *The integrative action of the nervous system*. Reimpresión. New Haven. Yale University Press. 1947.
34. Snyder, F. (1966). "Toward an evolutionary theory of dreaming". *Amer. Psychiat.* Atlantic City. Ass. ed.
35. Sperry, R. W. (1964). "The great cerebral commissure". *Sci. Am.* 210: 42-52.
36. Weiss, T. (1966). "Discussion of the D-state por E. Hartmann". *Int. J. Psychiat.* 2: 32-36.
37. Witkin, H. y Lewis, H. (1965). "The relation of experimentally induced presleep experiences to dreams. A report on method and preliminary findings". *J. Amer. Psychoanal. Ass.* 13: 819-830.

XIV. EL CONCEPTO DEL TIEMPO

AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA

No hay peor inconsciencia
que ésa del tiempo transcurrido.

THOMAS MANN

EL SER humano es un aparato capaz de medir el tiempo. Por alguna razón que desconocemos todavía, podemos hacerlo de una forma consciente para modular nuestro comportamiento, calculando y presintiendo la duración de intervalos, sobre todo si su duración fue previamente aprendida y más aún si nos atañe personalmente. También de una forma inconsciente, pasando, por ejemplo, del sueño a la vigilia en una hora predeterminada. Esto lo hacemos dentro de un rango bastante limitado de duraciones posibles. No tenemos acceso perceptivo a las duraciones minúsculas, de milisegundos para abajo, ni desde luego a los largos lapsos de años luz, que sólo de modo imperfecto podemos imaginar. Nuestra tesis es que este rango de duraciones y el valor que les damos de “cortas” o “largas” está condicionado estructuralmente y esta estructura forma parte del cerebro y posee una velocidad de procesamiento y una capacidad de memoria que evoluciona durante el desarrollo ontogénico, alcanzando una eficacia en la madurez, seguida de un deterioro en la vejez, por el cual varía la capacidad de estimar el tiempo.

Esta estructuración funcional de lo que hemos llamado *el sentido del tiempo* (sentido como concepto sensorial, no direccional), o el tiempo subjetivo, explica la enorme variabilidad que encontramos en los humanos para percibir y manejar el tiempo. Tal variación no sería de esperar si esta capacidad fuera solamente producto del aprendizaje en una situación de estímulo-respuesta simple. Las señales externas de las cuales dependemos en parte para estimar el tiempo están allí y son iguales para todos los miembros de un grupo humano dado; los movimientos aparentes del Sol, la Luna y los planetas, las mareas periódicas, los cambios de temperatura y de luz, circadianos y circanuales; plantas que florecen a determinadas horas, aves que emigran en estaciones fijas, ciclos estructurados de sueño y de vigilia, de inactividad y actividad. Todas estas señales contribuyen a que elaboremos una personal habilidad para estimar el tiempo. Lo más notable, y en esto tal habilidad sería semejante a la instalación del lenguaje, es que la adquieren todos los humanos sin excepción. Ciertamente es que, de la misma forma que la retina sólo es sensible a una franja muy estrecha de longitud de onda de las radiaciones electromagnéticas, el hombre y los animales sólo son capaces de

estimar un rango limitado de intervalos. Todo lo que sabemos de tiempos infinitesimales, mili, micro, nano segundos, etc., o de tiempos muy prolongados, mucho más que nuestras vidas, lo conocemos a través de la instrumentación moderna. Pero no forma parte de nuestro aparato sensorial, ni ocupa un lugar en nuestra memoria, que no sea conceptual.

La pérdida de la posibilidad de estimar duraciones y de establecer el orden de *pasado-presente-futuro* es uno de los síntomas más conspicuos de las enfermedades mentales, como el síndrome de Korsakoff o las demencias seniles y preseniles. También es notable la disrupción de la temporalidad en la intoxicación con algunos fármacos psicotrópicos como la psilocibina o el LSD.

En 1968 Eugenio Minkowski (26) publicó un libro intitulado *Le temps vécu (El tiempo vivido)*, donde reunió sus ideas y trabajos clínicos sobre el concepto del tiempo, que había sido su preocupación durante cerca de 50 años. Con una gran, y reconocida por él mismo, influencia de Bergson (3) — del que decía “que había opuesto, con una osadía admirable, la intuición a la inteligencia, lo viviente a lo muerto, el tiempo al espacio”—, Minkowski, como conclusión de un enorme trabajo clínico en el que enfocó con determinación el problema del tiempo, defiende la idea de que el tiempo y el espacio son inseparables, es decir, aboga por la espacialización del tiempo y la temporalización del espacio, en cuanto a la actividad mental del hombre, particularmente del enfermo mental, lo que constituyó su preocupación fundamental durante muchos años a partir de los que precedieron a la primera Guerra Mundial hasta mucho después de la segunda. Habiendo terminado su carrera de medicina en 1909, no es sino hasta 1968 cuando publica en Suiza, en francés, su libro, cuyas ideas sobre la espacialización del tiempo subjetivo tuvieron una verificación experimental brillante con los efectos *Tau* y *Kappa* descritos por Cohen (7).*

Vemos así que estimar el tiempo, valorar duraciones y predecirlas es una función básica para modular nuestro comportamiento con un valor ecológico y de supervivencia más importante aún que la audición o la visión. Tenemos numerosísimos ejemplos de ciegos ilustres: Homero, Rodrigo, Borges al final de su vida; también de sordos con una producción genial, como Beethoven, pero nadie puede vivir y tener un curso del pensamiento y una conducta coherente sin la capacidad de medir el tiempo. Lo primero que indaga un buen psiquiatra, cuando enfrenta por primera vez a un paciente, es si está orientado en el tiempo y el espacio.

Los hombres antiguos tuvieron conciencia de este hecho. Culturas prehistóricas, no relacionadas entre sí, comenzaron a elaborar calendarios e

instrumentos para medir duraciones, a la vez que creaban lenguajes que, sin excepción, estuvieron llenos de alusiones al transcurrir del tiempo. La estructura gramatical parecería imposible si los hombres que la hicieron no hubieran tenido una idea precisa de lo que significa antes, ahora y después.

EL TIEMPO EN LA FÍSICA O LA ABSTRACCIÓN DEL TIEMPO

Se plantea el problema de considerar si el conocimiento de las descripciones del tiempo que hacen disciplinas como la geología, la física, la historia o la astronomía intervienen de alguna manera en la integración de nuestro sentido del tiempo.

La física moderna no ha encontrado ninguna prueba de la idea newtoniana del tiempo como un eterno fluir, tal como Newton lo describe en su *Principia mathematica*, donde dejó escrito: “El tiempo absoluto, verdadero y matemático, por sí mismo y por su propia naturaleza, fluye uniformemente sin relación con nada externo y es llamado también duración”. Es notorio que el mismo Newton se percató de que no había pruebas palpables de ese tiempo ideal, nada práctico, por lo que agrega: “El tiempo común, relativo y aparente, es una medida sensata y externa, ya sea exacta o aproximada de la duración mediante el movimiento, que se usa comúnmente en vez del tiempo verdadero”.

Los problemas que plantea la física clásica de partículas nos son ajenos en cuanto a nuestro tiempo subjetivo, sobre todo cuando propone un tiempo simétrico donde los acontecimientos son reversibles y el tiempo puede ir del futuro hacia el pasado. Nuestro tiempo sí encuadra mejor con el sentido de aumento progresivo e irreversible de la entropía, expresado en la segunda ley de la termodinámica. Nuestra experiencia temporal directa está ligada al desarrollo filogénico y ontogénico. Los seres vivos evolucionan en un sentido y nunca hemos observado retrocesos o regresiones a formas anteriores de vida. Nuestro tiempo está marcado por límites precisos (nacimiento y muerte) y un proceso unidireccional (nacimiento, madurez y senectud). Pero no tenemos una noción actualizada en el presente de cuando nacimos, ni siquiera de nuestros primeros meses, mucho menos de la duración probable de nuestra vida, es decir, del momento de nuestra muerte. En los viejos relojes de sol se suele leer “La muerte es cierta, la hora incierta”. Vivimos dentro de un optimismo temporal, irracional en verdad, aunque quizá no tanto ya que se basa en una estadística de probabilidades, en la que casi todo es posible —es posible que una persona de 60 años viva ¡otros 60 más!, y esa idea revolotea en la mente de los ancianos—.

Algunos hechos de la física establecen, sin embargo, cierta similitud entre

el tiempo subjetivo y el universal. En 1920 el astrónomo Hubble descubrió que el universo está en un estado de relativa expansión (el espectro de las galaxias vira hacia el rojo); el efecto Doppler nos dice que esto se explica porque las galaxias cada vez están más lejanas. Es decir, el universo cambia con el tiempo; como los sistemas vivos, tiene un probable nacimiento (la famosa explosión inicial, el *big bang*) y una muerte segura, por lo menos a nivel de una estrella aislada, que acaba su existencia con la formación de un agujero negro.

La única fuerza apreciable en dimensiones cósmicas es la gravedad. Su densidad de energía P , cuando llega a ser $P+3p > 0$ (p es la presión), origina que la compactación se alce sin límites en ritmo de escalada. Se llega así a un momento —ideal— en el que todas las distancias de la región son iguales a 0. La densidad de la materia y la curvatura del espacio-tiempo llegan a ser infinitas. En ese punto o momento la teoría de la relatividad, y en realidad toda la física, ya no se puede aplicar. Tal estado patológico que podemos calificar de mortal, también para el tiempo, se conoce como una “singularidad”, que es la frontera de sucesos de la cual ya no puede escapar la luz, dando lugar a un agujero negro. De hecho es posible observar en el cielo estas zonas oscuras, alrededor de las cuales pueden girar estrellas que sufren la influencia de sus enormes campos gravitacionales. Davies (9) concluye que la asimetría del universo requiere de un inicio al azar. Esto se justifica por la naturaleza impredecible de las singularidades del espacio-tiempo.

En estos años asistimos a algo de extraordinaria importancia. Se trata del logro de relacionar la termodinámica, la teoría cuántica y la gravedad. Esta hazaña del conocimiento se podrá alcanzar, quizá, a través del análisis de las características topológicas globales del espacio-tiempo, como los agujeros negros y los horizontes de sucesos que los integran, aunado al uso de la mecánica estadística cuántica y la termodinámica. Hawking (22) es, entre otros, un distinguido investigador de esta posible unificación. Podemos considerar también que el tiempo es todo lo que sucede entre una causa y su efecto; para nosotros, si no sucede nada entre ambos, el tiempo se detiene o desaparece. Ese estado de “dejarse ir” a un presente desligado de toda idea de pasado o futuro, de ideas simultáneas, como proponía Bergson, es una ausencia de tiempo ilusoria. La misma que se logra congelando el semen de un bovino e inseminando a una hembra meses después, tal vez mucho después de que el semental ya murió, o la vuelta a un presente remoto que experimentan los habitantes de una aldea alpina, cuando el glaciar les devuelve en un bloque de hielo al joven bisabuelo que cayó en una grieta en 1902.

LOS RITMOS BIOLÓGICOS

¿Cómo adquirió la especie humana la capacidad de medir el tiempo? El hombre, como todos los seres vivos, mide constantemente periodos a través de sus ritmos endógenos, circa, infra o ultradianos (según que el periodo de la oscilación dure alrededor de 24 horas o mucho más o mucho menos). No existe un animal en la escala zoológica, por inferior que sea, que no los presente. Así como también es rarísimo que una función fisiológica se lleve a cabo sin una ritmicidad determinada. Estos ritmos son hereditarios, propios de cada especie, y persisten por un tiempo, en ocasiones muy largo, cuando la señal exógena que probablemente les dio origen ha cesado de actuar (1).

Nuestra vida está marcada por estos ritmos endógenos, de los cuales sólo algunos penetran al campo de la conciencia. Oscilan los niveles sanguíneos del cortisol, la glucosa, la hormona de crecimiento, la prolactina, etc. También lo hacen el corazón, la temperatura corporal, las ondas que reflejan la actividad eléctrica del cerebro (20), el sueño y la vigilia, y dentro del mismo dormir esa intrigante fase de sueño con movimientos rápidos de los ojos durante la cual, y prácticamente sólo en ella, nos vemos asaltados por los sueños o ensoñaciones.

Cualquiera o varios de estos osciladores podría representar el reloj biológico mediante el cual calcularíamos el tiempo transcurrido.

Ahora bien, la vida animal se desarrolla a través de dos mecanismos diferentes con desarrollo ontogénico distinto. Éstos son la *regulación* y el *control*. Por regulación entendemos un conjunto de procesos que permiten, dentro de un rango determinado, la constancia de las funciones que acabamos de describir como osciladores. Algunos de estos mecanismos de regulación se desencadenan por estímulos externos, como el reflejo fotomotor que regula la entrada de luz a la retina, contrayendo la pupila cuando hay mucha luz o dilatándola cuando es escasa. Otros procesos de regulación están precisamente ligados a los ritmos biológicos, circadianos o de otra índole, y se deslizan por nuestras vidas en forma silenciosa e inexorable. Los niveles de cortisol en la sangre descienden en la noche y suben en la madrugada, independientemente de si dormimos o no, y están ligados a un ciclo endógeno producto de los cambios inducidos por la rotación del planeta. ¿Cuál es la medida del tiempo en la regulación biológica? Para la regulación dependiente de ritmos endógenos va a ser exactamente el periodo del ritmo. Para la regulación dependiente de señales exógenas, el tiempo de actuación será muy próximo a la duración del estímulo externo que introdujo el desorden, con cierto retardo que estará dado por la inercia específica del sistema de

retroacción implicado. Lo fundamental para la conducta adaptativa es que el tiempo, las duraciones de la regulación, no penetra el campo de la conciencia. Como la conciencia necesita de la memoria y es producto del aprendizaje, podemos concluir que los tiempos de la regulación son ignorados por vastas áreas del cerebro. Es un tiempo no aprendido, determinado genéticamente. Este hecho podría ser de gran significación en cuanto al ahorro de materia gris cerebral (*hardware*), ya que los procesos de regulación están concentrados en el tallo cerebral, quedando así una gran cantidad de cerebro para los procesos de aprendizaje, memoria y cognición, que constituyen los mecanismos de control y programación (*software*).

¿En qué consisten estos mecanismos de control y por qué afirmamos que son diferentes a los de regulación? Estos últimos son innatos. Los de control surgen con el aprendizaje; *con frecuencia su acción se ejerce en una dirección opuesta a la de una regulación determinada* (por ejemplo, en una situación de preparación para la lucha veremos dilatarse las pupilas y subir el tono muscular y la presión arterial). Un sentido del tiempo, sobre todo de la estimulación correcta de las duraciones, es imprescindible para ejercer un control adecuado. En los experimentos clásicos de Pavlov (29) se utilizaron medidas temporales en cuanto a la capacidad de los animales para discriminar frecuencias como estímulo condicionado, pero también se hizo el descubrimiento de que los animales podían *retardar* su respuesta incondicionada a un estímulo condicionado cuando se empleaba un intervalo fijo entre ambos. Pavlov llamó a este fenómeno reflejo de *traza*. En realidad es un bello ejemplo del control a través de la estimación del tiempo, de una función innata (secreción de jugo gástrico).

Vemos aquí algo que se va a repetir a lo largo de este ensayo (y en realidad en cualquier trabajo o consideración sobre el tiempo), es decir, aunque nuestra idea global de tiempo es lineal e irreversible, para calcularlo utilizamos ciclos que se repiten, como las estaciones: primavera, verano, otoño e invierno, que acuden a nosotros con cierta uniformidad, o la luna llena o las mareas en las costas. No es de extrañar que los primeros artificios para medir el tiempo fueran los relojes de sol. Durante más de 300 años fueron, junto con los relojes de arena y las clepsidras, los únicos marcadores de tiempo confiables. ¡Y cómo se propagaron por el planeta! Los vemos en Asia, Mesopotamia, Egipto, y en América entre los incas, los mayas y los aztecas. Los relojes de sol sirvieron para calibrar los primeros relojes mecánicos, que eran muy inexactos. Enamorado de ellos, al estudiarlos, Priestley (32) nos dice: “[...] esos encantadores medidores del tiempo, ¡nada más bello y silencioso que un reloj de sol! [...]”

EL TIEMPO SUBJETIVO Y EL TIEMPO DE REACCIÓN

Ahora bien, aunque seguramente relacionados, una cosa son estos ritmos biológicos universales y otra el sentido subjetivo del transcurrir del tiempo en el hombre, que es un acto mental. El relacionarlos ha sido un logro de la psicobiología, producto de la experimentación y la observación durante muchos años. Un dato original que despertó el interés por esta posible relación fue el obtenido por François (18) en el laboratorio de Pieron, al conseguir modificar la experiencia subjetiva del cálculo de un intervalo, elevando con diatermia la temperatura de los sujetos en experimentación (sin que ellos lo advirtieran). Este hecho fue comprobado más tarde por Hoagland (23, 24, 25), con pacientes sometidos a fiebre artificial (malaria, pirógenos). La conclusión de estos experimentos puede ser que el aumentar la velocidad del metabolismo hace que el tiempo real transcurrido le parezca a un sujeto más largo de lo usual; lo que estaría de acuerdo con la diferencia que se observa en la estimación del tiempo por parte de los niños, comparados con los ancianos. Para los primeros el tiempo pasa desesperadamente lento, mientras que en la senectud los intervalos de meses y años parecen transcurrir con gran velocidad.

De todas formas, con un metabolismo acelerado o lento, los ritmos biológicos que se aceleran o desaceleran son numerosísimos y no podemos, por ahora, precisar cuál de ellos interviene en la integración del tiempo subjetivo.

El estudio del desarrollo ontogénico en los humanos y la psicología experimental pueden aportar datos sobre la relación ritmos endógenos y señales exógenas-tiempo subjetivo.

Durante una conversación sobre este tema, Einstein le preguntó a Piaget (30, 31) si la noción de tiempo subjetivo en el niño era inmediata, intuitiva o derivada, y si desde el principio se integraba o no con la velocidad. Piaget hizo innumerables experimentos en los que llegó a la conclusión de que el tiempo subjetivo es producto de una relación, penosamente adquirida a través de los años, entre velocidades y espacios. Encontró que el niño, en primer lugar, es capaz de ordenar acontecimientos, distinguiendo lo que sucedió antes de lo que pasó después, y en una segunda etapa, ya no sólo ordena sucesos sino que también puede clasificar la duración del intervalo entre ellos. Esto no es todavía la mensurabilidad del tiempo, pero revela que el niño es ya capaz de revisar, de memoria, la secuencia de las duraciones. El niño no alcanza la capacidad de estimar el tiempo transcurrido o predecir *grosso modo* el que transcurrirá, hasta los cinco o seis años de edad. Esta tercera etapa

sería, pues, un proceso de síntesis entre las duraciones y la sucesión o secuencia de los acontecimientos. Antes de alcanzar estas etapas, cuando el niño está todavía en un nivel preoperacional, no le sirve de nada que se le permita observar relojes o cualquier otro dispositivo para medir el tiempo. (Incidentalmente, lo mismo le sucede a la persona adulta que habiendo ingerido una fuerte dosis de psilocibina —principio activo de los hongos alucinógenos— o de LSD pierde la noción del tiempo y lo que sucede en los relojes no tiene ningún significado para ella.)

Es necesario tener en cuenta que Piaget en sus experimentos busca siempre una situación en la que el espacio y la velocidad sean evidentes. Esto puede constituir una especie de parcialidad o *bias* que llevó a este autor a considerar que el tiempo subjetivo, tanto en el niño como en el adulto, está integrado a través de la percepción de velocidades de acontecimientos físicos.

Existen otras explicaciones; vemos, por ejemplo, que Fraisse (17) expresa esta capacidad en forma diferente cuando afirma: “[...] el tiempo vivido o subjetivo no constituye la verificación de una relación, sino una experiencia directa [...]”. Esta experiencia está basada en el número de cambios o transiciones de sucesos que el sujeto sea capaz de percibir. Las duraciones vacías, la *durée pure* de Bergson, no existirían, pues tendrían que percibirse en un estado irreal en el cual, aunque conscientes, no percibiéramos nada y además, nuestro cerebro y todo el organismo no oscilara dentro de ritmo alguno. Ciertamente es que aunque no ignorara el valor de la ritmicidad para establecer duraciones, Bergson trató de encontrar una oposición entre un mundo material caracterizado por la pluralidad de acontecimientos y un mundo espiritual en el que somos capaces de realizar la abstracción de la duración pura, que en sus propias palabras es “forme que prend la succession de nos états de conscience quand notre moi se laisse vivre, quand il s’abstient d’établir une separation entre l’état presente et les états antérieurs”.*

Al depender, por lo tanto, nuestra idea del tiempo, de nuestros propios ritmos endógenos, va a tener forzosamente una variabilidad relativa y una dirección asimétrica, irreversible.

EL TIEMPO DE REACCIÓN Y LA ESTIMACIÓN DEL TIEMPO

El interés que tiene el estudio del tiempo de reacción (TR) en el hombre, en el contexto del sentido del tiempo, estriba en la relación, descrita por nosotros (14), entre el TR y la estimación de la duración de un intervalo. En experimentos en los que administrábamos diferentes sustancias hipnóticas, durante una prueba de vigilancia que incluía la medida del tiempo de reacción

visuomotor y la subsecuente estimación mental del intervalo con que se habían aplicado los estímulos (10 segundos), encontramos una relación significativa entre el TR y la estimación del tiempo (ET). A medida que los sujetos tenían un TR más prolongado, del orden de 300 a 400 mseg, su estimación del tiempo se alargaba, llegando a ser del triple del intervalo ideal.

Es interesante recordar que el conocimiento de que el hombre resulta un animal muy lento para responder a una señal es de reciente adquisición. Sorprende que no fuera sino hasta el periodo entre los años 1820 y 1860 cuando se tuvo la certeza de que reaccionamos con bastante lentitud y variabilidad. Parece ser que todo comenzó en el campo de las medidas astronómicas. Boring (5) hace una buena descripción del problema que surgió cuando los astrónomos notaron que existían diferencias entre unos y otros, en diversos observatorios, o en el mismo, al estimar el tiempo de sucesos estelares y cómo esto dio lugar, primero, al concepto de ecuación personal, y más tarde al de tiempo de reacción.

El problema fue que en aquella época todavía no existían los aparatos de medida automáticos y los astrónomos calculaban el tiempo del paso de una estrella por la línea de una cuadrícula del telescopio, siguiendo el método visuo-acústico de Bradley, para lo cual deberían, oyendo el tic-tac de los segundos de un reloj, calcular mentalmente fracciones de 0.1 segundo. El error admitido era de aproximadamente 0.2 segundos. Parece ser que los astrónomos comenzaron a darse cuenta de que a menudo existían entre ellos diferencias bastante grandes, de hasta un segundo, que se revelaron constantes en cuanto a la estimación mental del tiempo. Se dieron cuenta también de que este error era involuntario, y un astrónomo de Königsberg llamado Bessel le dio el nombre de *la ecuación personal*. Bessel se dedicó a su estudio y averiguó que no sólo las diferencias eran constantes sino que en un mismo individuo el ET era un fenómeno con una variabilidad notable. Llegaron a la conclusión inevitable de que era un fenómeno psicofisiológico y le pasaron el problema a los psicofísicos de la escuela de Wundt. En aquel tiempo Von Helmholtz midió la velocidad del impulso nervioso utilizando la preparación neuromuscular, dándose cuenta de lo lento de éste (algunos metros por segundo) y refutando así la hipótesis de Müller sobre la instantaneidad de la acción nerviosa.

Exner introdujo el término *tiempo de reacción* en 1873 y lo utilizó como herramienta para estudios cuantitativos de procesos de percepción, discriminación y elección. El tiempo de reacción debe ser adscrito, siguiendo la distinción que acabamos de hacer entre regulación y control, a este último

proceso. El TR implica la obtención de una respuesta voluntaria ante una señal que previamente no provocaba una respuesta específica. No es un reflejo, pues éstos, como el reflejo palpebral o los reflejos medulares, son respuestas innatas, de una gran velocidad (apenas unos cuantos milisegundos). El TR es una respuesta elaborada, básicamente es un reflejo condicionado de tipo *voluntario*, desde el momento en que se le da al sujeto una orden verbal o se refuerza una respuesta instrumental a un estímulo dado. El tiempo de reacción va a depender de factores intrínsecos o extrínsecos. Los primeros pueden ser el estado y dirección de la atención del sujeto (27), el llamado periodo preliminar o preparatorio (28); la concentración y motivación (21), la práctica previa (6), así como la distracción, la fatiga y el biotipo (34). Entre los factores extrínsecos son básicos el órgano sensorial estimulado, la región del receptor que se estimula, la duración, intensidad y frecuencia del estímulo, así como su naturaleza, los efectos *on-off* y los procesos de discriminación forzada (35). Ya hemos señalado que también modifican mucho el TR y la ET la administración de fármacos, sobre todo los llamados psicotrópicos (14, 15, 16).

Utilizando técnicas de registro poligráfico (procedimiento de registro, generalmente eléctrico, de variables como el electroencefalograma [EEG], el electrocardiograma [EKG], la temperatura, la frecuencia respiratoria y la resistencia eléctrica de la piel o respuesta psicogalvánica) se ha intentado establecer correlaciones entre el tiempo de reacción y algunas de estas variables. Tal vez la más estudiada fue el bloqueo del ritmo *alfa* del EEG (ondas a una frecuencia de ocho a 13 ciclos por segundo). Es bien sabido que una estimulación sensorial leve, de preferencia visual, produce una disminución o desaparición pasajera de este ritmo, que es sustituido por ondas rápidas de bajo voltaje (ritmos *beta*), característicos del despertar electroencefalográfico y de los estados de atención. La correlación entre el bloqueo del ritmo alfa y el tiempo de reacción no ha proporcionado resultados consistentes. El bloqueo puede llegar a desaparecer en el transcurso de una prueba de larga duración, mientras que el TR se mantiene relativamente constante. Por el contrario, puede ser que existan grandes variaciones del TR que oscilen, por ejemplo, de 180 a 450 milisegundos sin que se detecte nada semejante en el bloqueo del ritmo alfa (12). Lo que parece suceder en realidad es que el tiempo de reacción está relacionado no con lo que pasa instantáneamente en el momento de la presentación del estímulo, sino con toda una serie de sucesos que ocurren en el intervalo entre los estímulos, sobre todo en los segundos que preceden a la aparición de los estímulos cuando éstos son periódicos, o incluso con la oscilación de los ritmos EEG

dominantes en los intervalos, aunque la estimulación sea de tipo estocástico (al azar) (13).

No conocemos aún cuál es el significado del ritmo *alfa* cerebral. Se ha pretendido adjudicarle la función de “reloj biológico”. Ahora bien, este ritmo desaparece, como hemos visto, en la situación TR, con los estímulos sensoriales puros, con el cálculo mental o simplemente con la estimación consciente de la duración de un intervalo. Parecería pues que el mecanismo de medida se basa más bien en la ausencia de ritmo *alfa*. Es más, si en una situación de TR simple, en una prueba periódica (isócrona) de larga duración como las realizadas por Fanjul-Moles (11) se llega a un estado de desactivación con ligera somnolencia, el ritmo *alfa* desaparece y es sustituido por una actividad más lenta; en estas condiciones el estímulo sensorial que se esté empleando y la respuesta motora provocan la reaparición del ritmo *alfa*. A éste se le llama entonces *alfa paradójico*, pues en lugar de bloquearse aparece con el estímulo; lo más curioso es que entonces se presentan los TR más largos, del orden de 350 milisegundos o más. Es decir, esta reaparición del ritmo *alfa* no le sirve al sujeto para mejorar su tiempo de reacción. Para que esto suceda, el EEG debe estar dominado por ritmos rápidos, de la banda *beta*.

El TR es, como ya hemos expresado, un tiempo excesivamente largo. La latencia entre la aplicación de un estímulo luminoso a la retina y la llegada de los impulsos nerviosos que viajan por la vía visual a la corteza cerebral es, en el hombre, de unos 30 milisegundos. La respuesta motora es aún más rápida, unos 15 milisegundos desde el área motora de la corteza hasta las neuronas motoras de la médula espinal que inervan al músculo que responde. Siendo el promedio del TR en los individuos más rápidos de alrededor de 200 milisegundos, tenemos una diferencia de unos 155 milisegundos, lo que es un tiempo escandalosamente largo, sobre todo si tenemos en cuenta que el sistema nervioso puede actuar mucho más rápido, por ejemplo, en los reflejos de la médula espinal, donde el estiramiento súbito de un músculo produce una respuesta flexora con una breve latencia de menos de tres milisegundos. ¿En qué emplea el cerebro un tiempo tan largo en el TR, tiempo que, como vimos, volvió locos a los astrónomos del siglo XIX? Desde luego en la situación de TR visuo-motor, los impulsos nerviosos deben viajar desde el área cortical occipital hasta la zona anterior, motora. Aunque las vías córtico-corticales sean polisinápticas (lo que implica muchos contactos entre neuronas) no se explica tanto retardo. Esa comunicación podría ser mucho más rápida si se tratara de un proceso de regulación, innato o incondicionado; es decir, si

responder a una luz apretando una palanca fuera algo que realizáramos desde la infancia, sin necesidad de aprenderlo, del mismo modo que no necesitamos aprender a cerrar los ojos cuando un objeto se acerca rápida y peligrosamente a ellos. Los procesos de regulación tienen vías nerviosas específicas que funcionan desde el inicio del desarrollo ontogénico; los de control tienen que crear sus propias vías y conexiones a través del aprendizaje. El TR y la ET tienen características que sugieren su pertenencia a los mecanismos de control.

EL TIEMPO EN LA LITERATURA

En cuanto a la expresión literaria podemos considerar tres formas clásicas de tratar el tiempo (32):

a) El fluir uniforme, más o menos acelerado del tiempo. Ejemplos notables son Tolstoi (*La guerra y la paz*) y Thackeray (32). Sus obras son algo así como un recuerdo maravilloso, lógico temporalmente y compactado con medida. Al leer a Tolstoi uno tiene la impresión de ser regañado por no tener el suficiente cuidado con la medida del tiempo.

b) El tiempo irregular, a veces rápido y de pronto muy lento. Es como si alguien manejara un automóvil a 100 km/h y de pronto bajara a 20 km/h, para acelerar de nuevo. Los mejores representantes de este estilo serían Dickens (*Grandes ilusiones*) y Dostoievski.

c) El tercer método sería el del movimiento lento, en ocasiones lentísimo. Es en cierto modo una protesta contra la esclavitud del tiempo real. Es curioso constatar cómo esta modalidad de tratar el tiempo surge en la literatura cuando se perfeccionan los relojes y se mide cada vez mejor el tiempo real. Este estilo se caracteriza por un tratamiento minucioso de pequeños espacios de tiempo, lo que los alarga inmensamente. Este método es la consecuencia lógica de tratar el “flujo de la conciencia”. Sus representantes supremos son: Thomas Mann (*La montaña mágica*), James Joyce (*Retrato del artista adolescente*, *Ulises* [donde el autor tuvo la revolucionaria osadía de escribir un extenso volumen, toda una novela, sobre un día de la vida de un irlandés]), Virginia Woolf (*Orlando*) y Marcel Proust (*En busca del tiempo perdido*). Sin lugar a dudas, este último es el máximo novelista del tiempo en el siglo xx.

Es curioso cómo coinciden fechas y épocas de productividad en estos autores. Para comenzar, ¡James Joyce y Virginia Woolf nacieron y murieron en el mismo año, 1882-1941! *La montaña mágica* fue escrita en 1912-1914, el *Retrato del artista adolescente* se terminó en 1916.

En la literatura nos encontramos con dos aspectos fundamentales en

cuanto al tiempo. Uno es un tratamiento especial de los acontecimientos, que puede o no ser un reflejo del tiempo real, pero sin que el autor señale explícitamente tener una preocupación por el tiempo en sí. El otro aspecto se refiere a un interés real en la idea del tiempo; en esto quizá los mejores ejemplos sean Thomas Mann en *La montaña mágica* y Priestley en *Los Cawley y el tiempo*. En *La montaña mágica* Mann maneja tres conceptos del tiempo, en diversos personajes. Nafta: el tiempo y la percepción de personas y objetos son una ilusión; Settembrini: la gente y los objetos tienen una existencia real. El fluir del tiempo no es una ilusión, sino una experiencia en sí. Mann nos explica su concepto del tiempo a través de Hans Castorp: es un tiempo en espiral (la aguja de un gramófono sobre el disco).

El capítulo VII de *La montaña mágica* es un recuento de las ideas modernas sobre el tiempo; en él Mann se llega a preguntar si el tiempo sigue fluyendo en una lata de conserva, en la cual los procesos de cambio están detenidos, premonición de la idea sobre los acontecimientos y el tiempo. Un círculo es el tiempo monótono; la espiral es acción, vida. En cierto modo el concepto de tiempo de Mann es semejante al de Paul Fraisse, en cuanto al papel de los acontecimientos, del número de las cosas que pasan; en el “peso” que le damos al tiempo.

Mann hace la siguiente observación: “[...] los años ricos en acontecimientos pasan mucho más lentamente que los años pobres, vacíos y ligeros, que el viento barre y se van volando[...] los grandes espacios de tiempo, cuando su curso es de una monotonía ininterrumpida, llegan a encogerse en una medida que espanta mortalmente al corazón”.

En general, podemos describir la literatura que trata el tiempo en dos tipos. Aquellas obras en las que los sucesos y acontecimientos tienen lugar en un tiempo que puede ser variable, pero que no es la preocupación básica del autor, quien se centra en los sucesos en sí; por otro lado, aquellas obras en las que la preocupación es el tiempo como tema central del discurso. Estas últimas son más raras y a ellas pertenecen las obras de la investigación en astrofísica (Hawking), filosóficas (Bergson), clínicas (Minkowski) o de ciencia ficción (H. G. Wells).

Junto con el surrealismo apareció la tendencia a dislocar el tiempo en la literatura; una vez más, a considerarlo como algo esclavizante, cuyas reglas inexorables tendían a coartar la libertad y la creación verdadera, a impedir llegar a la emoción literaria que sólo se puede alcanzar cuando desmenuzamos los sucesos y los describimos en un contexto que nada tiene que ver con el tiempo real.

Sin duda, entre los escritores que comenzaron a relatar las experiencias de sus personajes, en relación con el tiempo, el más significativo fue Marcel Proust. Éste, que estaba ligado a Bergson por parentesco político, estuvo indudablemente influido por las ideas sobre el tiempo de este gran filósofo, que a la sazón estaba muy de moda en París. Pero él fue un novelista del tiempo múltiple. De su obra se desprende que “el paraíso perdido” se puede recuperar, está ahí. La rememoración involuntaria no sólo evoca escenas, sensaciones y personas olvidadas, sino que les da un nuevo significado, una hondura simbólica, una extraña belleza que no tuvieron antes. No en vano dio por título al último volumen de su obra “El tiempo recobrado”, y nos dice: “[...] la memoria, al introducir el pasado en el presente, sin modificarlo, tal como era cuando era presente, suprime precisamente esa gran dimensión del tiempo con arreglo a la cual se realiza la vida”. ¡Qué cerca estuvo San Agustín, muchos siglos antes, cuando mencionó que para nosotros sólo existe el presente y que sólo podemos hablar de un pasado-presente, un presente-presente y un futuro-presente! Se ha acusado a Proust de excesivamente minucioso, de relatar los hechos con un detalle tal, que el tiempo parece paralizarse; mi instrumento —nos dice él— no es el microscopio, sino un telescopio dirigido hacia el tiempo. El gran descubrimiento de Proust fue que los hechos pasados son una fuente inagotable de felicidad, si tenemos la paciencia, la habilidad y el tiempo para recrearlos.

Cabe aquí pensar en la relación de la memoria con el tiempo y en qué sucederá dentro de miles de años cuando la memoria de los hombres tenga una cantidad de datos infinitamente mayor de la que puede ocupar la memoria de un hombre actual. La humanidad está recibiendo un entrenamiento intensivo en la memorización de experiencias. Hemos conocido nuestra historia y nuestro origen sólo muy recientemente. La historia es muy corta y su veracidad dudosa. ¿Cómo será dentro de miles y miles de años? Si todavía existe, la humanidad tendrá una larga historia, y si no seguimos quemando bibliotecas y archivos y pulverizando ciudades, esa historia universal, fácilmente asequible, perfectamente conservada electrónicamente (los hechos originales, junto con sus críticas y respuestas, a través de los años), será tan extensa que su estudio ocupará gran parte de la vida de muchas personas. Podemos pensar que el cerebro humano, siendo como es, un órgano plástico, poseerá entonces una memoria formidable (como una computadora cuyo disco duro de 100 *megabytes* fuera sustituido por uno de varios *gigabytes*). Individuos dotados de semejantes cerebros y probablemente más longevos recordarán muchísimo más de lo que Proust pudo haber recordado al recobrar el tiempo perdido. Esto abre una esperanza, si lo que pudiéramos llamar “el método Proust” se divulga y populariza, si verdaderamente se enseña en las

escuelas una especie de cronometría, además de la geometría, y se ejercita la capacidad de recordar lo que pasó y no se deja que esto suceda solamente al azar o en los sueños.

EXPERIMENTOS Y PATOLOGÍAS DEL TIEMPO

Un hombre cultivado de nuestro medio académico posee diversas ideas sobre el tiempo, pero sólo un modo de “sentir” cómo éste transcurre. Podrá este intelectual conocer los diversos tratamientos que del tiempo han hecho las religiones, la flecha unidireccional del tiempo judeocristiana, el tiempo circular de los hindúes donde todo se repite. O el intrigante tiempo de los mayas, con su dios de millones de años. Logrará tal vez entender el tiempo universal de los astrofísicos y la relatividad del tiempo y su relación con la velocidad de la luz y la posición del observador. Pero nada de esto hará que cambie ni un ápice su sentido subjetivo de medir el tiempo. El hombre es un observador atado, que nada tiene que ver con “los observadores” puntiformes e ideales de Einstein. Aunque salga del planeta y al girar alrededor de él observe una puesta y salida del Sol cada 90 minutos, seguirá con un ritmo sueño-vigilia de aproximadamente 24 horas. Lo mismo le sucederá si pasa varios meses en el fondo de una cueva profunda, aislado del mundo. Y es que el cerebro humano tiene sus propios ritmos, establecidos en el largo proceso del desarrollo, ritmos endógenos, esculpidos a través de millones de años por los cambios ligados a la rotación de la Tierra.

Existen diversas situaciones en las cuales podemos constatar, por un lado, la capacidad de estimar duraciones de los animales y del hombre y, por el otro, las alteraciones experimentales o patológicas de la percepción del tiempo. A estas situaciones tienen acceso los neurólogos y psiquiatras, los psicofisiólogos y los farmacólogos. Estas situaciones son, entre otras: *a)* las demencias seniles, preseniles y el síndrome de Korsakoff; *b)* los condicionamientos, pavloviano e instrumental, de traza o retardados; *c)* el sueño, la hipnosis y las ensoñaciones; *d)* la estimulación eléctrica del cerebro humano; *e)* la acción de ciertos fármacos psicotrópicos, y *f)* las secuelas de los traumatismos craneoencefálicos.

A todas estas situaciones tendríamos que añadir el método de elección utilizado por los filósofos que se han ocupado del tiempo, es decir, la introspección.

LAS DEMENCIAS SENILES Y PRESENILES Y EL SÍNDROME DE KORSAKOFF

En estos estados patológicos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer y diversas expresiones del alcoholismo crónico, está alterado el orden temporal

de los recuerdos, orden que es crítico para la conservación de la identidad personal. Siendo esenciales en estos estados patológicos los trastornos de memoria, sobre todo recientes, nos enseñan cuán ligada está la percepción del tiempo a esta función. Incluso en personas normales las apreciaciones directas de la duración son muy imprecisas, por eso todos nos valemos constantemente de relojes, aceptando de antemano un tiempo externo a nosotros, constante en su fluir (como diría Newton), confiable, pero que nada tiene que ver con el tiempo vivido. Lo que hacemos constantemente es ordenar acontecimientos y acciones, a los cuales les hemos dado una connotación temporal a través de la experiencia. Por ejemplo, sabemos que si hemos caminado a un paso regular unos cinco kilómetros, debe haber transcurrido una hora. O que si hemos conducido un automóvil de México a Cuernavaca a una velocidad de entre 80 y 100 km/h, también habrá transcurrido aproximadamente una hora. Para esto hace falta memoria de las percepciones inmediatas y esto es precisamente lo que se pierde en las demencias.

En condiciones de aislamiento sensorial podemos pedir a una persona normal que estime el valor de una duración por dos métodos hoy clásicos: pidiéndole que nos diga cuánto dura un intervalo temporal (que nosotros le administramos con señales de diversa índole), o haciendo que el sujeto produzca el intervalo que él estima que corresponde a una duración determinada de antemano y por él conocida. Los sujetos normales estiman bastante bien duraciones que están dentro de un rango relativamente corto, de uno a 20 segundos. A medida que el intervalo es más largo aumenta el error, con una tendencia a infravalorar la duración. En las demencias es muy difícil la producción correcta de un intervalo, pues falla la memoria reciente que señale al paciente cuál es la duración que es necesario reproducir.

Los pacientes, sobre todo los de síndrome de Korsakoff, son conscientes de su déficit y a menudo inventan para llenar sus “lagunas” temporales, llenándolas con hechos y relatos imaginados. Como las lesiones neuronales encontradas en estos pacientes son bastante difusas, poco nos pueden decir sobre una localización topográfica del sentido del tiempo en el cerebro. Lo único que podríamos afirmar es que éste debe ser de integración córtico-subcortical, abarcando áreas del sistema límbico e hipotalámico, así como la corteza cerebral frontal y prefrontal.

LOS CONDICIONAMIENTOS, PAVLOVIANO E INSTRUMENTAL, DE TRAZA O RETARDADOS

La mejor forma de establecer una respuesta condicionada es aplicar el

estímulo condicionado (luz, ruido, etc.) simultáneamente o unos segundos *antes* del estímulo incondicionado o natural (alimento, etc.). En el laboratorio de Pavlov se hizo el descubrimiento de que era posible retardar la presentación del estímulo natural durante 20 o 30 segundos y entonces el animal no respondía (secreción de saliva), sino dos o tres segundos antes. Es decir, era capaz de inhibir su respuesta hasta pasado un tiempo, el cual podía aprender a estimar. Ésta fue la primera prueba de que los animales, perros en este caso, podían aprender duraciones que estuvieran desligadas de los ritmos endógenos y exógenos periódicos. Con el condicionamiento instrumental, en el cual el estímulo inicial es alguna acción motora del animal, la que se “refuerza” con gratificaciones diversas, o se utiliza para que el animal inhiba un efecto nocivo, sucede lo mismo. Las ratas que deben brincar de un compartimento a otro para evitar un choque eléctrico retardan su acción cuando aprenden que existe un intervalo determinado entre la señal preventiva y el choque eléctrico. Cuando en este tipo de experimentos se coloca al animal ante la disyuntiva de calcular diferentes intervalos, para predecir distintas acciones que se ejercen sobre él (acciones que provocan a su vez emociones variadas que van del placer al dolor), podemos observar conductas erráticas, verdaderas distimias que recuerdan los estados neuróticos de los humanos. Este hecho es una prueba más del carácter homeostático, de regulación y paz interna, que tiene una estimación correcta de las duraciones a que estamos sometidos.

El mecanismo del condicionamiento retardado o de traza, que nos está enseñando que los animales son capaces de medir duraciones, es desconocido. El hecho de que en el intervalo entre un estímulo condicionado y el incondicionado se puedan demostrar efectos de inhibición activa de aspectos conductuales, sólo nos señala un efecto, pero no nos dice cómo el animal calcula la duración de la inhibición.

EL SUEÑO, LA HIPNOSIS Y LAS ENSOÑACIONES

El ciclo nictameral, el deseo de dormir y la necesaria aparición del sueño, como ya hemos señalado, constituye una medida de tiempo. Es una señal más que se suma a los numerosos ritmos nictamerales, exógenos y endógenos, que nos avisan del fin del día. El cortisol llega a su nivel más bajo al principio de la noche; asimismo el número de linfocitos, la temperatura y la glicemia y la calcemia, etc. Pero una vez instalado el sueño perdemos la conciencia y con ella el sentido del tiempo. Basta con “echar una siesta” en un cuarto oscurecido y se obtiene la curiosa sensación, al despertar, de desorientación en el tiempo y, a veces, en el espacio. Como si el tiempo se hubiera detenido y necesitáramos consultar el reloj o mirar al cielo y ver el grado de

oscurecimiento para volver a la cronología habitual.

Para que se sostenga el ritmo diario de aparición del sueño (o el ritmo propio de cada especie animal) no es necesaria ni la conciencia ni el funcionamiento correcto de la corteza cerebral. Estos ritmos se mantienen gracias a la interacción de núcleos cerebrales y áreas subcorticales como el complejo nuclear del *rafe*, el núcleo *locus caeruleus* y una serie de núcleos inmersos en la formación reticular bulbo-pontina. También participa el hipotálamo posterior y probablemente los núcleos intralaminares del tálamo. Pero todas estas interacciones del circuito neuronal subcortical tienen lugar fuera del campo de la conciencia y, por lo tanto, no son utilizadas para la medida del tiempo ligada al comportamiento vigil.

Como sabemos, el sueño se divide en dos grandes fases, que se alternan entre sí cada 90 minutos más o menos, en el hombre. Una fase de ondas lentas en el electroencefalograma (EEG) de sueño profundo y tranquilo; y otra de movimientos oculares rápidos, durante la cual ocurren los sueños o ensoñaciones. Esta fase, que comprende 20% más o menos del sueño total, se acompaña de una actividad EEG rápida y de bajo voltaje, parecida, si no igual, a la de la vigilia (véase cap. XIII).

¿Cuál es nuestro sentido del tiempo en estas dos fases? Esta pregunta ha intrigado a muchos investigadores. Si se despierta a un sujeto a diversas horas, desde el inicio del sueño hasta poco antes del despertar espontáneo, y se le pregunta qué hora es, sorprende la exactitud con que puede responder. El error promedio no pasa de 40 minutos. ¿Cómo puede un sujeto inconsciente o con una conciencia onírica, muy diferente de la vigil, estimar tan correctamente el tiempo?

Del mismo modo que en el caso del condicionamiento en los animales, es forzoso admitir que el sentido del tiempo es algo que puede funcionar fuera del campo de los procesos intelectuales complicados y cuya integración cerebral deberá estar en relación con las áreas encargadas de la vida vegetativa y los procesos instintivos. Es decir, *los estudios sobre el sueño y otros estados de conciencia alterada nos enseñan que existen dos formas de medir el tiempo en el hombre: una consciente, adquirida durante la ontogenia, producto del aprendizaje de una relación velocidad-espacio y con una connotación social y ecológica, y otra inconsciente, estructurada filogenéticamente, cuyos mecanismos son heredados y están ligados a los ritmos biológicos.*

Lo importante es descubrir cómo estos dos sentidos del tiempo interactúan, o sea, cómo la percepción consciente del tiempo utiliza como

medida los ritmos biológicos y cuáles son éstos y, por otra parte, hasta dónde puede el control disruptivo de la actividad mental consciente modificar o alterar estos ritmos biológicos. Que esto último es posible lo sabemos por los estudios de biorretroacción (*Bio-feedback*) que demuestran que un individuo puede, mediante la observación instrumental de un ritmo como la frecuencia cardíaca y un esfuerzo consciente, modificar el ritmo del corazón y la presión arterial.

Parece ser que en los sueños la estimación de la duración está determinada por la cantidad de acontecimientos que tengan lugar. Estos sucesos son colocados por el sujeto en lo que llamaríamos, en lenguaje de la computación, “en tiempo real”. Ya hemos señalado que un metabolismo acelerado modifica el tiempo de reacción y la estimación del transcurrir del tiempo. Durante la fase MOR del sueño el metabolismo cerebral está muy acelerado, las imágenes oníricas se suceden con extraordinaria rapidez. Un sujeto que sea despertado inmediatamente después de un sueño, al recordar las acciones y otros sucesos que lo formaban, calculará la duración de su sueño, en relación con el tiempo que hubiera transcurrido si todo lo que pasó hubiera sucedido en la vigilia. Por eso algunos sujetos tardan horas en relatar un sueño que duró en realidad unos cuantos segundos. Bastan algunas imágenes clave, con valor a veces simbólico, para que se desencadene toda una historia de larga duración.

Los estudios sobre la apreciación del tiempo en la hipnosis confirman esta hipótesis del número de sucesos. Cuando a un sujeto hipnotizado se le ordena despertar después de un lapso determinado, lo hace con una sorprendente precisión. Pero si le pedimos despertar después de media hora, en la que debe hacer algo, correr o pintar, e interrumpimos la hipnosis a los 10 minutos, relatará que estuvo hipnotizado durante media hora.

LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL CEREBRO HUMANO

En el curso de cierto tipo de intervención quirúrgica para tratar las epilepsias se ha estimulado eléctricamente el cerebro humano, en sujetos con anestesia local, capaces de verbalizar sus impresiones. Las estimulaciones de la corteza cerebral, frontal y temporal, evocan secuencias de imágenes, recuerdos musicales y vivencias del pasado, con una clara connotación temporal. Cuando los electrodos se colocan en la profundidad del cerebro, en la región de la amígdala o del hipocampo, se desencadenan evocaciones duraderas, episodios de la vida del paciente, en un claro contexto afectivo y una temporalidad definida.

Estos resultados nos demuestran que siempre que almacenamos algún recuerdo no lo hacemos simplemente guardando su contenido, sino que, por

así decirlo, le ponemos al menos dos etiquetas: una que se refiere a cuando en el tiempo sucedieron las cosas, y otra que señala su tonalidad afectiva. Esto parece cierto por lo menos para evocaciones de tipo personal. Pero pudiera ser cierto también para los recuerdos conceptuales; al recordar un verso en latín o el teorema de Pitágoras, no podremos evitar, del mismo modo que les sucede a los pacientes con estimulaciones cerebrales, recordar un salón de clases, un maestro y tal vez algún compañero entrañable.

En estas experiencias, del mismo modo que sucede en los sueños, es notable la diferencia que existe entre la duración real del estímulo (uno o dos segundos) y la extensión de los recuerdos o sensaciones evocadas. Un paciente que fue estimulado durante dos segundos con un breve tren de pulsos a 100 Hz, en el área amigdalina del lóbulo temporal, nos relató una larga historia: “que le había llegado de pronto a la mente”, sobre un accidente en una fábrica, del cual había sido testigo en su juventud. Su relato estaba pleno de acontecimientos que se sucedían a una velocidad vertiginosa, y el propio sujeto tenía la impresión de que había sido estimulado por nosotros durante horas.

Una vez más vemos que la experiencia de la duración parece estar en relación con la cantidad de acontecimientos que en un momento dado experimente el cerebro, sean estos sucesos conscientes, como en el caso relatado y en los sueños, o inconscientes, cuando simplemente aumenta la velocidad del metabolismo, como sucede en la fiebre.

LA ACCIÓN DE CIERTOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS Y LAS ALTERACIONES “ESPONTÁNEAS” EN LA ESTIMACIÓN DEL TIEMPO

Llamamos *psicotrópicos* a los fármacos que producen cambios en la actividad mental. Pueden ser usados con fines terapéuticos, lo que actualmente se hace con mucha frecuencia, o pertenecer al grupo de las sustancias alucinógenas de frecuente uso ritual en muchos grupos étnicos. Sus efectos son de lo más diverso, pero lo que aquí nos interesa es que, independientemente del fin que se persiga al ingerirlos o administrarlos, los podemos dividir en dos grandes grupos: aquellos que aceleran el metabolismo cerebral y la capacidad eidética y los que tienen un efecto opuesto, deprimiendo las funciones mentales (hasta producir sueño y coma), por ser inhibidores del metabolismo.

Los primeros inducen una sobrestimación del tiempo real transcurrido. Los segundos, por el contrario, hacen que los sujetos infraestimen las duraciones reales.

Entre los “aceleradores” se encuentran la tiroxina, la cafeína, la nicotina y,

sobre todo, las anfetaminas. Con ellos no se pierde el sentido del tiempo, pero, como hemos dicho, inducen una sobrestimación de la duración en una forma semejante a la descrita por Hoagland para la fiebre.

Los alucinógenos, como la psilocibina (hongos), el LSD, la mezcalina y el hachís producen efectos muy especiales y que en cierto modo contradicen la afirmación de Minkowski (26) sobre la unidad inseparable del tiempo y el espacio en la conciencia alterada. Bajo su influencia el sentido del tiempo está sumamente distorsionado, pero no así la orientación espacial. En experiencias piloto con psilocibina encontramos que, en general, el sujeto intoxicado siente que el tiempo pasa muy despacio o simplemente no se interesa en absoluto por él; incluso la carátula de un reloj que marca el tiempo pierde su significado habitual.

Los depresores producen la sensación de que el transcurrir del tiempo real es rápido; las horas se suceden sin acontecimientos que les den connotación mental.

La estimación del tiempo, ya de por sí frágil, se altera incluso en ausencia de fármaco alguno. Lo que podríamos preguntarnos es por qué unos individuos toman partido por la aceleración y otros por el retardo. Pudiera esto deberse a características muy personales en el manejo del tiempo vivido, o a otros factores independientes del tiempo, como la naturaleza misma de las vivencias y su relación con la vida afectiva. Como describimos anteriormente, existe una relación entre el tiempo de reacción y la estimación de duraciones aprendidas. Por otra parte, es bien sabido que existen individuos puntuales e impuntuales. Podría suponerse que los primeros poseen una mejor capacidad de estimar el tiempo y que dan a éste un valor esencial, suponiendo, por lo tanto, que las personas que lo rodean hacen lo mismo. Los individuos impuntuales suelen despreciar el tiempo, habiendo tenido una educación diferente en cuanto a su manejo. Es común que estas personas piensen que acudir puntualmente a una cita es muestra de debilidad, de sumisión, y llegan siempre deliberadamente tarde, afirmando así su personalidad e independencia... en una forma por demás primitiva. Las sociedades más evolucionadas, por lo menos en cuanto a ciencia y tecnología se refiere, son las que más respetan la puntualidad. Como afirmó en una ocasión Mario Bunge ante un caso de impuntualidad masiva de los asistentes a un congreso de filosofía: “La impuntualidad no es producto del subdesarrollo, es causa de él”.

El sentido del tiempo lo aprendemos solos; nos enseñan el reloj, y lapsos fijos como los días, semanas, meses, años y siglos, eso es todo. Así como se

enseña geología, geometría y geografía debería haber, desde la enseñanza primaria, una cronología en la cual se entrenara a los jóvenes en el manejo del tiempo externo y del subjetivo.

Los hombres hemos sufrido graves conflictos para comprender qué papel desempeña nuestro propio y privado sentido del tiempo, en el contexto de un tiempo universal. Este conflicto se agravó cuando Newton, que acertó en tantas cosas, nos dijo que el tiempo corría en una sola dirección y que era eterno e inmutable en su fluir. Si así era, ¿por qué nuestro tiempo es tan variable y loco, apareciendo y desapareciendo, alargándose y acortándose, produciéndonos angustia o placer? Tal parecería que el hombre fuera un subproducto muy imperfecto de una organización ideal. Por fortuna ahora sabemos que el tiempo en el universo también puede acelerarse y retardarse, cambiar de sentido y hasta desaparecer en ésas, tranquilizadoras para nosotros, singularidades de los hoyos negros del cielo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aréchiga, H. (1983). "Los ritmos biológicos". En: *Del tiempo. Cronos, Freud, Einstein y los genes*. Fanny Blanck de Cereijido (comp.). Folios Ediciones. México.
2. Bedard, M. A., Elmassioui, F., Pillon, B. y Nandrino, J. L. (1983). "Time for reorienting of attention A premotor hypothesis of the underlying mechanism". *Neuropsychología* 31: 241-249.
3. Bergson, H. (1922). *Durée et simultanéité*. Alcan. París.
4. Bohm, D. (1981). *Wholeness and the implicate order*. Routledge & Kegan Paul. Londres.
5. Boring, E. G. (1950). *A History of Experimental Psychology*. Appleton-Century-Crofts, Inc. Nueva York.
6. Breitwieser, J. V. (1911). "Attention and movement in reaction time". *Arch. Psychol.* (Nueva York) 2: 1-49.
7. Cohen, J. (1966). "Subjective Time". En: *The Voices of Time*. J. T. Fraser (comp.). Braziller. Nueva York, pp. 257-275.
8. Crozier, W. J. (1925). "The distribution of temperature characteristics for biological processes: Critical increments for heart rates". *J. Gen. Physiol.* 9: 531-542.
9. Davies, P. C. W. (1978). "Space-time singularities in cosmology and black hole evaporations". En: *The study of time III*. J. Fraser, N. Lawrence y D. Park (comps.). Springer-Verlag. Nueva York, pp. 74-91.
10. De la Peña, L. (1983). "El tiempo en la física". En: *Del Tiempo. Cronos, Freud, Einstein y los*

genes. Fanny Blanck de Cereijido (comp.). Folios Ediciones. México.

11. Fanjul-Moles, M. L. (1976). *Evolución de la actividad bioeléctrica cerebral en una situación de aprendizaje visuomotor en el hombre*. Tesis. doc. en Ciencias. UNAM. México.
12. Fernández-Guardiola, A., Mejía-Bejarano, C., Roldán, E. y Berman, D. (1965). "EEG and reaction time changes during intermittent sensory stimulation in humans". *Bol. Inst. Estud. Med. Biol.* (Méx.) 23: 101-142.
13. Fernández-Guardiola, A., Ayala, F. y Kornhauser, S. (1968). "EEG, heart rate and reaction time in humans. Effect of variable vs. fixed interval repetitive stimuli". *Physiol. & Behav.* 3: 231-240.
14. Fernández-Guardiola, A., Lerdo de Tejada, A., Contreras, C., Salgado, A. y Ayala, F. (1972). "Polygraphic study in man to differentiate sleep inducing action of hypnotics". *Psychopharmacologia* (Berlín) 26: 285-295.
15. Fernández-Guardiola, A. (1983). "El sentido del tiempo o el tiempo subjetivo". En: *Del Tiempo. Cronos, Freud, Einstein y los genes*. Fanny Blanck de Cereijido (comp.). Folios Ediciones. México.
16. Fernández-Guardiola, A. (1991). "La crisis del tiempo en las grandes urbes". En: *Patologías de la ciudad de México*. Fernando Danel Janet y Federico Ortiz Quezada (comps.). Némesis. México.
17. Fraisse, P. (1967). *Psychologie du Temps*. Presses Universitaires de France. París.
18. François, M. (1928). "Influence de la temperature interne sur notre appreciation du temps". *C. R. Soc. Biol.* 108: 201-203.
19. Fries, E. F. B. (1926). "Temperature and frequency of heartbeat in cockroach". *J. of Gen. Physiol.* 16: 227-235.
20. García-Austt, E. y Buño, W. (1980). "Ritmos eléctricos del cerebro e integración sensoriomotriz". En: *El cerebro*. Editorial Labor. Barcelona, pp. 180-193.
21. Gastaut, H. (1957). "Conclusion d'ensemble". En: *Conditionnement et réactivité en electroencephalographie*. H. Fischgold y H. Gastaut (comps.). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* Suppl. 6, Masson. París, pp. 321-338.
22. Hawking, S. W. (1988). *Historia del tiempo. Del big bang a los agujeros negros*. Grijalbo. México.
23. Hoagland, H. (1933). "The physiological control of judgement of duration: Evidence for a chemical clock". *J. of Gen. Psych.* 9: 267-272.

24. Hoagland, H. (1951). "Consciousness and the chemistry of time". En: *Problems of consciousness*. H. A. Abramson y Josiah Macy Jr. (comps.). Foundation Conference. Nueva York, pp. 164-165.
25. Hoagland, H. (1966). "Some biochemical considerations of time". En: *The voices of time*. J. T. Fraser (comp.). George Braziller. Nueva York.
26. Minkowski, E. (1973). *El tiempo vivido*. Fondo de Cultura Económica. México.
27. Morrell, L. y Morrell, T. (1962). "Non random oscilation in the response duration curve of electrographic activation". *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 14: 724-730.
28. Mowrer, O. H. (1940). "Preparatory set (expectancy). Some methods of measurements". *Psychol. Monograf.* 52: 1-43.
29. Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes, an investigation of he physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford University Press. Londres.
30. Piaget, J. (1946). *Les notions de movement et de la vitesse chez l'enfant*. Presses Universitaires de France. París.
31. Piaget, J. (1966). "Time perception in children". En: *The voices of time*. J. T. Fraser (comp.). G. Braziller. Nueva York.
32. Priestley, J. B. (1964). *Man and time*. Aldus Books. Londres.
33. Riehle, A. y Requin, J. (1993). "The predictive value for performance speed of preparatory changes in neuronal actvity of the monkey motor and premotor cortex". *Behavioural Brain Research* 53: 35-49.
34. Smith, H. C. y Bogorsky, S. (1943). "The relationship between physique and simple reaction time". *Character and Pers.* 12: 46-53.
35. Steiman, A. R. (1944). "Reaction time to change". *Arch. Psychol.* (Nueva York) 41: 292-299.

XV. EL RETORNO DE LA CONCIENCIA

JOSÉ LUIS DÍAZ

DEFINICIÓN

PARA abordar la conciencia como un problema científico se requiere de una teoría que haga más transparentes las relaciones entre la conciencia y el cerebro (42). Dado que los diversos tipos de monismos y dualismos no han resultado en una formulación contrastable empíricamente, la teoría deberá ofrecer una naturalización de la conciencia, una construcción en la que ésta encuentre un lugar en las ciencias naturales, lugar que abandonó por la temprana bifurcación de la ciencia entre lo objetivo considerado como “hechos” y lo subjetivo como “ficción” (119). Para formular tal teoría es condición necesaria llevar a cabo un modelo fenomenológico a partir del cual sea posible desarrollar hipótesis psicobiológicas específicas. En el presente trabajo me propongo hacer un esbozo de teoría procesal de la conciencia al especificar elementos de un modelo fenomenológico y examinar las posibles rutas de su naturalización. Sin embargo, antes de emprender el camino es necesario establecer sus linderos semánticos.

Si bien la palabra conciencia es relativamente reciente, es posible detectar, a lo largo de la historia y lo ancho de la geografía, una preocupación y un análisis de ella, desde el Abhidharma budista, en Aristóteles con su concepto de *nous*, en la *reflexión* de Plotino, en San Agustín con su concepto de *memoria* o en San Juan de la Cruz y sus *profundas cavernas del sentido*. Por lo demás, no hay lengua en el mundo que carezca de un vocabulario extenso para referirse a lo que acontece en la conciencia. En efecto, el *Roget's Thesaurus*, el diccionario inverso al que se acude en busca de una palabra conociendo el significado que se quiere comunicar, considera seis grandes clases de palabras; las tres primeras se refieren a categorías abstractas, al espacio y a la materia, en tanto que las tres últimas se refieren a las facultades intelectuales, a las facultades sensibles y a la voluntad. Esto implica que una mitad de las palabras del léxico se refieren a la mente.

A pesar de esta afluencia de términos, hay algo decididamente extraño en la descripción de la conciencia. La gente sabe lo que es pero no puede decirlo. Para complicar las cosas la palabra *conciencia* tiene múltiples significados. Ciertamente estas características son motivos que se han esgrimido para tratar de eliminarla de la ciencia con el cargo de que se trata de un término vernáculo que va a tener el destino del éter y el flogisto. Sin embargo, existen términos como el de *materia* o *energía* de usos varios y de dificultades

considerables de definición, aun dentro de la física, sin que ello conlleve su ejecución. De hecho, es significativo que las definiciones de materia incluyan conceptos relativos a la conciencia, lo que implica un parentesco mal definido entre la física y la psicología, como veremos al final. Por otro lado, a diferencia de los conceptos de éter y el flogisto, el de conciencia no apareció como un término explicativo en la ciencia, sino que, al revés, se trata de un término popular y fenomenológico cuyo referente requiere de investigación y explicación científicas.

Un esfuerzo extenso en ese sentido es el realizado por Thomas Natsoulas (75, 76) de la Universidad de California en Davis, quien a lo largo de la década de los noventa examinó los seis conceptos de conciencia que ofrece el *Diccionario Oxford* y que son los siguientes: 1) social (79); 2) personal (80); 3) percatarse; 4) autoconciencia (78); 5) totalidad de la experiencia (77); 6) estado de alerta o vigilia. Natsoulas (75) interrelaciona los términos y encuentra que existen cuatro dimensiones de significado: la intersubjetiva, la objetiva, la aprehensiva y la de introspección. Tanto los sentidos como las dimensiones requieren de un elemento común que es percatarse (*awareness*).

En referencia al español, Margarita Valdés (113) ha detectado cinco significados, de los cuales el decisivo es también percatarse o darse cuenta de algo: 1) facultad moral; 2) ser responsable; 3) social; 4) estado de vigilia, y 5) percatarse. Que la conciencia signifique fundamentalmente percatarse había sido establecido ya por John Dewey en 1906 (75). El significado del término conciencia al que se refiere el presente ensayo es, en consecuencia, el de percatarse, tener sensaciones, emociones, imágenes, pensamientos o intenciones. La autoconciencia (el cuarto sentido de Natsoulas) es tratada como un nivel más inclusivo de percatarse.

Acepto que la definición es defectuosa por ininteligible, sin que se tenga una comprensión previa de lo que significa percatarse, pero como me dirijo a seres humanos que con probabilidad son conscientes, esto me basta para proceder aun a pesar de que, después de ofrecer una definición equivalente en su *Diccionario de Psicología*, Stuart Sutherland (108) añade lacónicamente: “La conciencia es un fenómeno fascinante pero elusivo; es imposible especificar qué es, lo que hace o por qué ha evolucionado. Nada digno de leerse se ha escrito sobre ella”. Espero que al final de este trabajo el amable lector no considere confirmada esta fúnebre aseveración...

Aun en el sentido estricto de percatarse, el término se vuelve nebuloso porque indistintamente se aplica a los contenidos o los objetos de la conciencia, a la actividad consciente o bien a ciertos factores o aspectos

cognitivos de su función, como saber que x, siendo x el contenido. Por todo ello es necesario evitar confusiones entre los sentidos de percatarse si se quieren prevenir problemas serios en la teorización o en el trabajo experimental. Fred Dretske (29), filósofo de Stanford, ha subrayado que la confusión entre el proceso y el contenido de la conciencia es particularmente prevalente. El proceso consciente no es aquello de lo que estamos conscientes sino el acto mismo de percatarse. De esta forma resulta que un contenido como una sensación no es consciente porque yo esté consciente de ella o porque contenga cierta información, sino porque constituye un acto de conciencia. Así, debemos buscar la conciencia no en sus objetos, sino en el proceso que constituye o que subyace percatarnos de tales objetos.

Ned Block (7) hace una distinción entre conciencia fenoménica, que implica la cualidad de la experiencia, y conciencia de acceso, que se refiere al procesamiento de información. Esta última no es necesariamente consciente ya que, como veremos, existe evidencia empírica de que la conciencia en el sentido de percatarse es diferente del procesamiento de la información, dado que es posible adquirir, procesar, almacenar y expresar información sin estar consciente de ello. Tanto es así que Velmans (117) arguye que la conciencia debe ser identificada con el procesamiento focal de la atención. Sin embargo, es posible desechar la identificación absoluta de la conciencia con la atención ya que pueden ser separadas en experiencias como los ensueños, en los cuales ocurre la experiencia consciente pero usualmente no hay atención voluntaria. En cualquier caso, las identificaciones de la conciencia con el procesamiento de información (82) son inadecuadas y deben ser limitadas al ejercicio de un procesamiento selecto, articulado, serial y flexible (39).

La controversia semántica en referencia a la conciencia es una discusión de fondo claramente metafísico. El sentido estricto de los términos ocurrirá cuando existan evidencias de su identidad ontológica. Por ejemplo, sería muy distinta la definición de conciencia si se probara su identidad en términos neurofisiológicos, o que existen elementos puramente funcionales o si se demostrara que existen componentes no físicos en ella. Es patente que los requisitos para producir tales pruebas son muy difíciles de llenar.

EL CONTEXTO

Parece estéril debatir sobre si es posible una teoría o una explicación completa de la conciencia. Pueden establecerse límites iniciales si se afirma, después de Nagel (73), que no será posible comprender en toda su extensión cualitativa cómo siente un murciélago o cómo experimenta otro ser humano o, después de Stent (107), que el *yo* o el *ser* imponen barreras infranqueables

al entendimiento científico del ser humano. Sin embargo, éste es el caso de toda la ciencia. Siempre habrá aspectos y remanentes no entendidos en los modelos astronómicos de Júpiter, en la noción de los constituyentes elementales de la materia, o incluso en los registros de los sucesos macroscópicos más cotidianos y aparentes como la conducta animal y humana. Ésta es, en todo caso, la incentivo fundamental de la ciencia, ya que las teorías y modelos son perpetuamente corregibles. Lo que parece claro es que ha llegado el momento de conformar teorías y modelos interdisciplinarios y naturalistas de la conciencia. Sin duda, el impulso cognitivista ha hecho posible una vigorosa búsqueda de una teoría de la conciencia de tipo naturalista, es decir, una teoría fundamentada en la doctrina evolutiva y las neurociencias contemporáneas (35).

No todos los analistas contemporáneos están convencidos de las bondades de este programa. Continúa ocurriendo un áspero debate entre posiciones extremas que es conveniente resumir. El asunto se remonta a principios del siglo xx, cuando la introspección, la técnica medular de la fenomenología, fuera llevada al laboratorio por Wundt, y llegara a su mayoría de edad en los años veinte tanto en la escuela de Oswald Kulpe en Wurzburg como en la de Titchener en la Universidad de Cornell, sólo para entrar en el olvido durante 40 años en los cuales el temario fue eliminado de la psicología (60). El método de la introspección experimental de Wurzburg fue adoptado por Karl Girgensohn para establecer estudios sobre psicología religiosa en Dorpat, donde sobrevivió al margen de la academia experimental hasta la segunda Guerra Mundial (123).

A partir de los años sesenta los cognitivistas empezaron a introducir una serie de nociones de información de la conciencia como *atención selectiva*, *control estratégico*, *detección* o *informe verbal*, eufemismos útiles en el sentido que permitieron la obtención de datos. Poco tiempo después empezó a ser evidente que si no se iba más allá de ellos no era posible acceder al problema apremiante de la conciencia. Esto tomó mayor actualidad luego de la argumentación filosófica sobre el problema mente-cuerpo y el advenimiento de las teorías de la identidad y el funcionalismo. La conciencia volvió con todo ello a la palestra pero, como una vieja diva, otrora famosa, lo hizo sólo para ser aplaudida por sus admiradores y abucheada por sus detractores.

En efecto, por un lado están los que niegan que la investigación de la conciencia sea posible o deseable. Los eliminativistas (22) niegan que la idea misma de conciencia sea coherente o bien la consideran una noción de psicología popular destinada al sacrificio en el altar de la neurociencia. Otros

plantean que la conciencia debe haber sido seleccionada en la evolución para cumplir alguna función adaptativa importante (50). Varios filósofos (73, 96) consideran además que la subjetividad de la conciencia es uno de sus caracteres intrínsecos inexpugnables y que no es reducible a términos físicos. El premio Nobel Roger Sperry (106) plantea en similar sentido un concepto emergente de la conciencia que le concede propiedades causales sobre el funcionamiento cerebral y la conducta. Sin embargo, también en este caso el estatus ontológico de la conciencia permanece oscuro. Entre la eliminación de los filósofos reduccionistas y el misterio de quienes defienden la inexcusabilidad de la conciencia yace el camino de una nueva aproximación psicobiológica (25, 35).

Al margen del debate, los psicólogos cognitivistas han desarrollado teorías, métodos y aproximaciones ingeniosas para evaluar la conciencia en los seres humanos basados en la comparación de informes estandarizados (84, 87), lo cual hace que la discusión sobre si se puede o no estudiarla ocurra un tanto en el vacío. Algunos de ellos (52) afirman que los informes subjetivos de la conciencia ordinaria y no ordinaria proveen evidencia para entender las bases de la capacidad simbólica de los seres humanos. El clima actual sobre el tema podría ilustrarse con el hecho de que varios filósofos de la mente de talla internacional reunidos hace algunos años en Buenos Aires defendieron la posibilidad y aun la necesidad de mantener y analizar el carácter subjetivo de la conciencia sin abdicar con ello de su abordaje subpersonal o cerebral (115).

No es necesario esperar una tesis metafísica acabada y sólida para poder abordar adecuadamente la conciencia desde el punto de vista empírico y conceptual. El debate metafísico sobre el problema mente-cuerpo ha adquirido un carácter decididamente laberíntico y ocasionalmente esotérico. Las soluciones originales relativamente definidas de idealismo, materialismo y dualismo han procreado una caterva de estipulaciones (12, 60), cualquiera de las cuales es compatible con la investigación científica y la naturalización de la conciencia, incluso el dualismo cartesiano de Eccles (30). Lo que se requiere es una teoría coherente y viable especificada en modelos operativos. Quizá sea conveniente en este punto recordar que Isaac Newton se negó a especular sobre la ontología de la atracción gravitacional a distancia con su famoso *hypothesi non fingo*, es decir: no hago hipótesis metafísicas.

LA INFORMACIÓN

Uno de los requisitos para otorgarle algún grado de conciencia a un organismo es la sensibilidad, es decir, la capacidad de respuesta motora a estímulos. Ya en organismos unicelulares existen fenómenos de sensibilidad y

en algunas plantas se dan respuestas motoras rápidas al contacto. Sin embargo, hay algo más que sensibilidad para concederle experiencia a un organismo, y ese algo es la modificación de la respuesta ante el estímulo repetido. La información no sólo debe entrar y salir de manera unívoca a un organismo, sino que debe incorporarse en forma de aprendizaje; sólo entonces decimos que tiene experiencia.

De esa forma, la sensibilidad se emparenta con dos fenómenos objetivos, empíricos y bien estipulados de la psicología: el aprendizaje y la conducta. Sin embargo, hay mucho por hacer para establecer la naturaleza del parentesco. Carecemos de un sistema para identificar conductas voluntarias o conscientes a diferencia de conductas involuntarias, incluso en los seres humanos. Y aunque podemos suponer que tales diferencias existen y que un análisis meticuloso del comportamiento las revelará (28), esta carencia impide la emisión de una hipótesis coherente sobre el papel de la conciencia en los procesos selectivos de la evolución. A pesar de ello, con el advenimiento (44) y la maduración (20) de la etología cognitiva existen evidencias múltiples de procesamiento de la información cognitiva superior en animales que sugieren fuertemente la existencia de conciencia en ellos.

Las relaciones de la conciencia y la memoria son menos difíciles de estipular. Se trata de dos sistemas distintos ya que los pacientes con amnesia pueden tener intacta la conciencia en el sentido de percatarse. Tulvig (111) ha sugerido los términos de *noético* y *autonoético* para distinguir el tipo de conciencia que implica conocimiento del mundo (memoria semántica) de aquella que concierne a la recuperación de la experiencia. La conciencia noética acompaña a los procesos de memoria de trabajo o semántica y la autonoética a la episódica o de almacenaje. En este punto conviene analizar en las relaciones entre información y conciencia un área de investigación actual vigorosa que plantea interesantes vistazos sobre su estructura.

Está muy bien establecido que el procesamiento de información cognitiva en un organismo no puede identificarse con la conciencia ya que existen muchas instancias de percepción, aprendizaje, elaboración y ejecución motora sin su mediación (9, 53, 57, 117). Velmans (117) arguye que esto prueba que la conciencia no tiene un papel ejecutor en la información y que es sólo un producto colateral de la atención, pero esta conclusión no es válida ya que, aparte de que sin duda existe procesamiento inconsciente de información, también puede documentarse que hay procesamiento consciente. La función de la conciencia no es llevar a cabo el procesamiento detallado de la información, sino que, en tanto jerarquía funcional superior, establece el objetivo y la mayor parte de la ejecución se lleva a efecto mediante

procesamientos neurales o “cognitivos” inconscientes.

Los estudios sobre el procesamiento de información sugieren que la conciencia surge de éste, pero una vez que lo hace los contenidos están disponibles para procesamientos ulteriores, entre los que destacan los fenómenos y mecanismos de la elección y la decisión (23, 25, 68). Percatarse de un estímulo influye decisivamente en la manera como las personas lo procesan, y la introspección puede alterar sus actitudes y decisiones (120). Así, hay evidencias de que, en relación con la acción motora, la conducta voluntaria ocurre por procesos de selección conscientes entre diversos cursos de acción (98). Esto tiene una gran importancia porque afirma la conciencia como un proceso capaz de modular la información. Se trata de una tesis que no es epifenomenalista, porque la conciencia no sólo es el resultado final y sin retorno de una causalidad física, ni dualista; la conciencia es una parte, si bien privilegiada, del procesamiento vital de información; es un subconjunto o una forma de procesamiento de información cuya función de escrutinio es lo que llamamos atención focal. Con estas precisiones es posible iniciar la descripción de los elementos del modelo fenomenológico.

LA FENOMENOLOGÍA

Nacida dentro del ámbito filosófico del cambio de siglo, la fenomenología planteó la posibilidad de acceder a la conciencia mediante la investigación directa y la descripción fiel libre de teorías. La descripción de los objetos de la experiencia, su reducción a componentes y su aplicación a la esfera de la acción por los existencialistas fueron importantes legados de esta corriente. El término *fenomenología* trascendió escuelas para identificarse simplemente como la descripción sistemática de la experiencia y, en el transcurso del siglo, su método fue retomado por varios sistemas de filosofía, psicología y psiquiatría (72), con lo que se constituyó un cuerpo de postulados sobre la conciencia que son del mayor interés para formular modelos. Repasemos, con ese objetivo, los siguientes caracteres fenomenológicos de la conciencia: temporalidad, actividad, unidad, intencionalidad, cualidad, subjetividad y pertenencia.

a) *Temporalidad*. La conciencia se desenvuelve en el tiempo. Éste es, quizá, el fenómeno que William James (54) subrayó con más ahínco en el seminal concepto de *corriente de la conciencia* (*stream of consciousness*), revolucionaria idea que cambió la noción de la conciencia como una sustancia, por una informacional y cognitiva de proceso, con lo cual abrió camino para la investigación. James maduró este concepto con la lectura de Henri Bergson, quien se preocupó durante toda su vida por la temporalidad de

la conciencia.

Todos nos percatamos de que los fenómenos cambian y tienen duración; en la vida ordinaria simplemente consideramos que ocurren en el presente. Decía Bergson (6) que para un ser consciente existir es cambiar, cambiar es madurar y madurar es crearse indefinidamente. Adelantándose a los experimentos psicofisiológicos (62, 65) agregaba que la conciencia ilumina la zona de potencialidades que rodea el acto, llenando el intervalo entre lo que se hace y lo que se puede hacer. Whitehead, el otro gran teórico de procesos, afirmaba (119): “Nuestro ‘presente’ observacional es lo que llamo ‘duración’. Es la totalidad de la naturaleza que se aprehende en nuestra observación inmediata. Tiene por lo tanto la naturaleza de un evento, pero posee una peculiar completud que distingue a tales duraciones como tipos especiales de eventos inherentes a la naturaleza”.

Así, la conciencia se puede conceptuar como una ventana en el tiempo presente de escasa duración, ventana que ilumina partes del devenir vital. Ésta es su propiedad actualizadora que constituye su explicación funcional en términos fisiológicos a corto plazo. Ahora bien, la ventana del presente tiene un carácter temporal enredado. Por ejemplo, a pesar de que existe un retardo de medio segundo entre un estímulo cutáneo y los procesos electrofisiológicos de la corteza que subyacen la sensación, el sujeto hace una referencia automática retrospectiva en el tiempo que coincide con el estímulo (65). Las anomalías temporales de la conciencia probablemente se explican por una superposición de sucesos de duraciones distintas en varios órdenes de magnitud. En efecto: en tanto la ventana del presente tiene una duración de un par de segundos, los eventos neurofisiológicos duran milisegundos (25).

b) Actividad o dinamismo. La metáfora del flujo es justa para implicar que existe una corriente de eventos en la experiencia, pero no lo es en tanto sugiere que el contenido siempre es el mismo elemento: el agua de un río. Para redondear la metáfora de James habría que completarla con el aforismo de Heráclito de que nadie se baña dos veces en la misma agua del río. Temporal y metafísicamente cercana a Heráclito, la psicología budista del Abhidharma analiza los contenidos mentales como factores-eventos en sucesión que surgen, se procesan y desaparecen de la conciencia de acuerdo con una ley causal (45).

En efecto, una de las características más notorias de la conciencia es que sus estados y contenidos son cambiantes, que tienen una dinámica propia según la cual surgen, se desarrollan y se esfuman en concordancia como el resto de las cosas del mundo que tienen un devenir. La conciencia nunca para,

se encuentra siempre en una movilidad caracterizada tanto por el tránsito de un estado a otro como por una aparente continuidad que otorga cierta coherencia al devenir interno. Detrás de esa actividad aparente existe un cúmulo de tendencias y de información o vida psíquica no consciente. Además, y como lo extenderemos al tratar de sus funciones, la actividad consciente tiene una dirección, meta u objetivo que es la realización de la vida por cauces específicos de acuerdo con las circunstancias. Para lograr este objetivo, la actividad de la conciencia manifiesta un carácter de trabajo por el cual la información se procesa, es decir, se analiza, codifica y transforma, regulada en gran medida por el sistema afectivo. Por ello buena parte de la experiencia consciente se dirige a fantasear y ensayar tareas no acabadas, lo cual ayuda a mantener una jerarquía de planes y rutinas para guiar la conducta (87).

c) *Unidad y totalidad.* El hecho de que ocurran contenidos mentales en sucesión no es suficiente para hacerlos componentes de la conciencia; para ello hay que agregar algo, y ese algo es la unidad de la conciencia (94). Desde un punto de vista funcional, la experiencia debe ser considerada como una coordinación constante más que como una concatenación de elementos dispersos. La conciencia se refiere siempre a una situación total de la experiencia, es decir, se comporta como un conjunto unitario. La clasificación de estados y contenidos es adecuada sólo con fines analíticos; cada situación vital incluye varios de ellos en un flujo de estados, cada uno de los cuales se compone de contenidos singulares entrelazados por su sentido simbólico. Esta trabazón funcional es la que le otorga al estado de conciencia un carácter estructural holístico y a su dinámica un carácter pautado. En este sentido la conciencia recuerda el carácter sistémico de los procesos fisiológicos y conductuales de los seres vivos, que constituyen totalidades articuladas de elementos en proceso (27).

La idea de la totalidad o unidad puede verse, en principio, como una contradicción con la de serialidad de los contenidos conscientes. Esto es así sólo si consideramos que los contenidos de la conciencia fluyen en ella uno a uno, pero no lo es si se plantea que lo que fluye son amalgamas, si bien limitadas, de contenidos. Está bien establecido desde la fenomenología que lo que acontece en la experiencia son actos enlazados, por ejemplo emociones, pensamientos y sensaciones simultáneas e interconectadas en mayor o menor grado. Ciertamente el foco de la atención suele restringirse a un contenido fundamental con los otros, digamos, en la periferia. Sin embargo, como afirmara Sokolowski (104), vivimos en una mezcla de percepciones e imaginaciones, en un “paralelismo experiencial” de vivencias externas e

internas.

d) *Intencionalidad y representación*. Experimentamos estados de conciencia con una definición que no se presta a dudas y, sin embargo, al tratar de inspeccionarlos o definirlos sólo podemos referirnos a los contenidos de la conciencia. Ésta es una de las más notorias características de los estados conscientes y que fuera ya subrayada por Edmund Husser (72) y por William James (54): el hecho de que siempre son acerca de algo, que tienen contenido. A esta característica se le llama *intencionalidad* y no hay que confundirla con la facultad volitiva de la mente. La conciencia misma sería, valga otra metáfora, como la “luminosidad” del espacio mental en el que transcurren los objetos y los eventos, es decir, las sensaciones, pensamientos, imágenes o deseos particulares. En los modelos tradicionales de conciencia se dice que los contenidos o hechos psíquicos le acontecen a un “yo”, con lo cual queda explícitamente dada una dicotomía entre el objeto y el sujeto, asunto sobre el que volveré más adelante.

Esta unidad o totalidad dinámica se puede concebir como una representación. En efecto, se puede afirmar que la experiencia consciente implica representaciones del mundo, del cuerpo y de la propia mente y que la experiencia consiste, de hecho, en el flujo pautado de tales representaciones. En estos términos, los estados conscientes deben contener pautas complejas de activación y de conexiones asociativas de una gran cantidad de módulos. John Searle (96) ha especificado que los actos intencionales de la mente tienen un aspecto formal (*aspectual shape*) que los identifica como partes de una representación. Ciertamente, la idea de representación mental ha sido uno de los conceptos más útiles de la ciencia cognitiva al cual se suele identificar con el de conciencia (66).

El tiempo ha llegado a establecer teorías sobre los fundamentos neurofisiológicos de la representación. Ejemplo de ello sería el trabajo de Carl Aurell (1989) de Gotemburgo, quien ha elaborado una teoría de interés en referencia a la conformación de las representaciones según la cual existen tres modalidades: una sensorial, específica, efímera, pasiva y modular que se puede identificar con las áreas de proyección primaria cortical; otra cognitiva, multimodal, asociada a la memoria, recuperable, activa y significativa, relacionada con la corteza de asociación y el lóbulo frontal, y una tercera, afectiva y valorativa, relacionada con el sistema límbico. La representación sería una integración de las tres modalidades. Queda por proponerse si esta integración requiere un módulo particular o se ejerce, como sería más verosímil, por el establecimiento de un enlace neurofisiológico entre ellas.

e) *Qualia*. La cualidad de la experiencia visual difiere de la auditiva, de la olfativa o del dolor. Además, cada objeto de la experiencia está dotado de diversas cualidades intrínsecas, como para los visuales, forma, color y ubicación. Más aún, cada vez que un objeto aparece en la ventana del presente, es decir, cada vez que el objeto se actualiza en la conciencia, es de algún modo distinto. Estos modos de la experiencia son lo que los filósofos de la mente han llamado *qualia* (25, 92) y constituyen uno de los escollos más ostensibles en el camino de establecer una teoría naturalista de la conciencia, ya que se hace difícil imaginar una base física para un carácter tan numeroso, efímero, flotante y elusivo.

La neurociencia actual tiene evidencias que hacen más inteligible el sustrato de los *qualia*. Baste recordar que el color y el sabor se correlacionan con la activación diferencial de un subgrupo pequeño de receptores y de vías neuronales, con lo cual parece ser que cada *qualia* se produce al activarse un conjunto particular de neuronas que puede diferir en cada *qualium* particular y mantener cierta configuración para *qualia* generales, como ver rojo. Paul Churchland (21) ha mostrado que es posible generar un número inmenso de olores individuales con la activación diferencial de niveles discretos en unos cuantos receptores olfativos. Esto no quiere decir que deba haber localidades específicas que se activan para todos los individuos que ven un determinado color o reconocen una determinada cara. Esta localización es sólo válida en sentido general, ya que hay diferencias interindividuales tanto anatómicas como funcionales en las zonas corticales debidas a la particular experiencia de cada cerebro. Debe ocurrir una activación peculiar de neuronas y sinapsis correspondiendo a cada cualidad de conciencia. Este hecho no previene un análisis neurobiológico en mayor medida que el que existan diferencias morfológicas en cada árbol particular de una especie dada, y de acuerdo con su contexto e historia no incapacitan a la botánica o la ecología.

f) *Subjetividad*. Existen dos perspectivas, que se pueden relatar en tercera y en primera persona, sobre la mente y la conducta humanas. En la primera somos objetos de observación y análisis por otros, y en la segunda experimentamos estados mentales. Según Nagel (73), estos dos aspectos son reales pero no son compatibles ni reducibles, en particular porque no contamos con una tercera perspectiva, como la de una divinidad, que pueda hacer la tarea de integrarlas. Las perspectivas en primera y tercera persona son, por todo ello, aspectos epistemológicos ineludibles en el abordaje a la conciencia, como lo muestra la extraordinaria colección de textos reunidos por Hofstadter y Dennett en 1981 (48) bajo el ingenioso título de *The Mind's I*.

El argumento de la subjetividad es el más usado para afirmar que la conciencia no puede ser objeto de estudio científico, el cual, por definición, es siempre en tercera persona, o sea “objetivo”. Ya me he referido a que esta crítica ha empezado a ceder con el advenimiento de las técnicas introspectivas intersubjetivas. Reed Howe (49) refuta las críticas de falta de confiabilidad y verificabilidad de los informes introspectivos al revisar la controversia entre la escuela de Wurzburg y la de Cornell.

En los últimos años los investigadores han preferido utilizar la idea de informes verbales como manifestaciones de la subjetividad. Con ello consideran que existen datos de la conciencia que pueden ser objetivos y no sólo introspectivos. Estas narraciones en primera persona, que pueden ser testimonios orales o escritos, permiten ciertos análisis y correlaciones cognitivos. Si las narraciones en primera persona constituyen “datos” en el sentido científico del término es asunto sometido a un brusco debate ya que se trata precisamente de recuentos subjetivos desprovistos, supuestamente, de objetividad. Podemos afirmar que los reportes en primera persona son datos crudos, como pueden ser los registros directos de comportamiento que hacen los etólogos y que adquieren diversos estatus de objetividad según el tratamiento que se les dé. La comparación de múltiples narraciones o de evaluaciones en primera persona en sujetos sometidos a las mismas circunstancias o experiencias constituyen datos cuantitativos y estadísticos que cumplen con los requisitos científicos estándares y actuales de publicidad (25, 84, 100).

La conciencia puede, entonces, ser expresada a partir de informes introspectivos en primera persona e inferida a partir de perspectivas en tercera persona por el análisis de los primeros. Esta aseveración produce de inmediato el cuestionamiento de si es posible la evaluación de la conciencia sin la intermediación del lenguaje. Podemos aseverar, con la mayoría de los analistas de nuestro lado, que existe también conciencia no reportada o reportable, como la que poseen los animales, pero debemos aceptar que por ahora el lenguaje en primera persona constituye la mejor herramienta para acceder a ella desde el punto de vista empírico. En este contexto es interesante resaltar que existe una disciplina basada fundamentalmente en informes de primera persona, lo cual constituye precisamente el tema de su debatido lugar en referencia a su estatus científico. Me refiero, desde luego, al psicoanálisis. Curiosamente, uno de los hechos más aceptados entre los psicoanalistas es el de que, aunque los individuos profieren en su terapia términos personales sobre deseos, creencias, recuerdos, juicios, emociones o decisiones, de hecho los sujetos desconocen sus deseos, creencias, recuerdos,

emociones o decisiones. En los términos del presente ensayo, pueden considerarse parte del procesamiento de la información que no ha accedido a la conciencia. Esta idea militaría en contra de la validez de los informes en primera persona, ya que por necesidad habría un falseamiento de los datos a partir de la introspección. Se debe decir en este punto que los informes en primera persona son muy diversos y que no pueden considerarse de la misma manera que las expresiones de un paciente en una sesión de psicoterapia ni que las respuestas altamente estandarizadas y comparativas que obtienen los cognitivistas.

En su reciente libro, Daniel Dennett (25) esboza una metodología que puede integrar la riqueza de la descripción en primera persona con la objetividad del análisis en tercera persona y a la cual nombra *heterofenomenología*. La idea es que las expresiones personales, orales o escritas, pueden ser tratadas como un texto e interpretadas de la misma manera que los críticos literarios o los psicoanalistas interpretan de acuerdo con una serie de reglas. Para llevarlo a efecto necesitaríamos una metodología de la heterofenomenología al menos tan desarrollada como la de la crítica literaria y que es considerable.

Esta idea tiene antecedentes notables en la literatura. Entre ellos cabe recordar que, a consecuencia de las teorías de William James, desde principios del siglo xx ocurrió un vigoroso movimiento literario de *corriente de la conciencia* que llegó a su ápice en el *Ulises* de James Joyce, el cual fue considerado en su momento como la radiografía más fiel de la conciencia ordinaria humana y que tuvo repercusiones en la poesía de T. S. Eliot y en las películas de S. M. Eisenstein (87). Se podría afirmar que las posibilidades de la heterofenomenología estarían ya establecidas por algunos de los más destacados teóricos de la literatura, como M. M. Bajtín, para quien la novela representa el ejemplo más acabado del carácter “dialógico” (de diálogo) de la conciencia (4), y Paul Ricœur (90), quien afirma: “Ningún arte mimético ha ido tan lejos en la representación del pensamiento, de los sentimientos y del discurso como la novela. La inmensa diversidad y la indefinida flexibilidad ha hecho de ella el instrumento privilegiado de la investigación de la psique humana”.

Por su parte, Dorrit Cohn (14) utiliza la nomenclatura de contextos en tercera persona, como la psiconarración, el monólogo citado o el monólogo narrado, y de contextos en primera persona, como las técnicas retrospectivas y el monólogo autónomo para identificar el “punto de vista” en la narrativa. Estos antecedentes favorecerían el argumento central de Dennett para desarrollar una especie de análisis hermenéutico de expresiones verbales (y

no verbales) de seres humanos del tipo que elaboran los críticos literarios. Faltaría mucho por recorrer para llevarlo a efecto.

Ahora bien, la habilidad para comentar verbalmente sobre nuestras percepciones, pensamientos, imágenes o emociones no es condición necesaria para adscribir conciencia. Es cierto que cuando nos “hacemos conscientes” de algo, usualmente lo identificamos en palabras, pero la conciencia no es sinónimo del percatarse verbal ni un producto de la habilidad lingüística. En ese caso los animales, los enfermos afásicos, los estados emocionales o las imágenes mentales estarían privados de conciencia. En consecuencia, cualquier aproximación a la conciencia deberá incluir datos verbales y no verbales.

g) “Yo”. El problema esencial de la subjetividad es la identificación de la conciencia con un agente, un “yo”, un “ser” o cualquier otra instancia ejecutiva central individual con la que se identifican las personas. Ésta es la metáfora fundamental de la conciencia: el hecho de que para hablar de ella sea necesario referirse a un “espacio” que correspondería al mundo y a un “ojo” que lo mira y que correspondería a un sujeto (48, 57). En la figura xv.1 aparece lo que podríamos llamar el modelo fenomenológico tradicional de la conciencia y que he modificado del texto de *Psicología* de Guerrero (46).

El modelo es simple y directo: el “yo” es una especie de pupila enraizada en un paquete de motivaciones y actitudes que observa al mundo sirviéndose de la atención. Una tesis central en el presente escrito es que este modelo está equivocado, en particular si pretende ser una representación de la realidad ontológica de la conciencia. Los argumentos en contra se encuentran en diversas partes de todo el trabajo, pero en este punto deseo referirme una vez más (27) al concepto del “yo”.

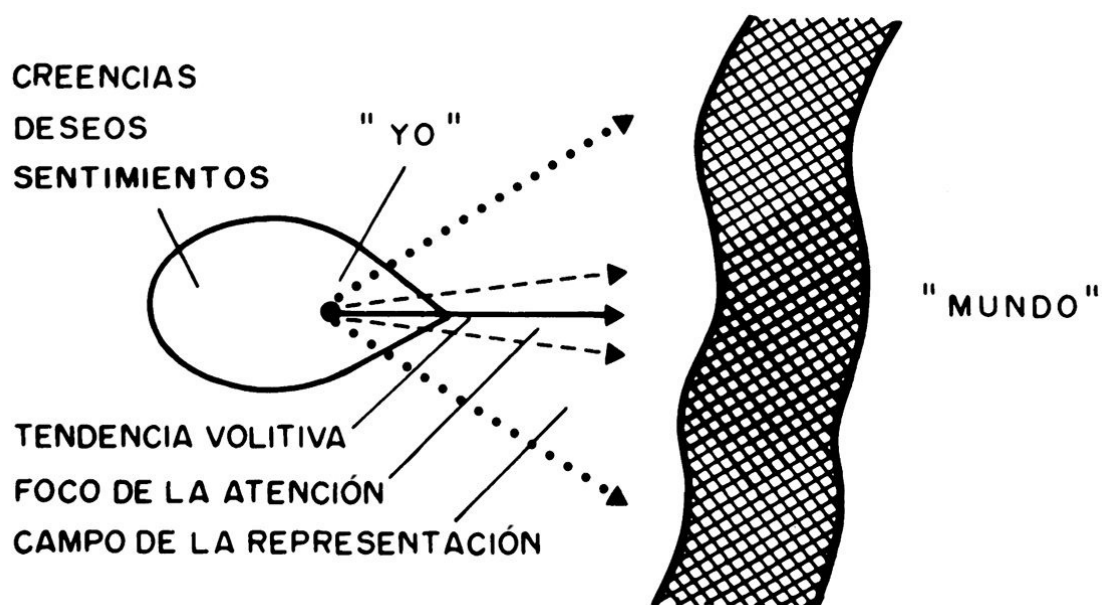


FIGURA XV.1. *El modelo fenomenológico tradicional de la conciencia.*

Una introspección aguda, como la célebre que llevó a cabo David Hume hacia 1740 o la que prescribe la técnica budista de meditación introspectiva (40), desarticula la noción de sujeto o agente en componentes funcionales específicos. Vale la pena volver a citar el clásico párrafo de Hume (2) en este contexto: “Cuando entro en lo más íntimo de lo que llamo yo mismo, siempre tropiezo con una percepción particular u otra, de calor o frío, luz o sombra, amor u odio, dolor o placer. Nunca puedo atraparme a mí mismo sin una percepción y nunca puedo observar nada más que la percepción”.

Ahora bien, aunque Husserl, el padre de la fenomenología, concordaba con Hume en que no es posible observar al “yo” por introspección, lo afirmaba por esa misma razón: “ser yo no significa ser objeto, sino ser, frente a todo objeto, aquello para lo que algo es objeto” (72). En cualquier caso el yo permanece totalmente difuso y dista de ser un fenómeno caracterizable. Más radical es la afirmación de Wittgenstein (121): “el sujeto pensante, representante, no existe”. Wittgenstein usó a continuación la metáfora de la visión para afirmar que “nada en el campo de la visión permite concluir que es visto por el ojo” (*id.*). Según esto, la enraizada noción del “yo” no se conforma aparentemente de una experiencia directa, sino, según Wittgenstein, de una apropiación de los objetos de la conciencia (72). Julian Jaynes (57) argumenta persuasivamente que se trata de una metáfora que, por más que sea necesaria para plantear el modelo fundamental de la realidad, no expresa nada más que una analogía. De hecho, parecen existir diversos egos o varias nociones de lo que las personas consideran el “yo”, como el yo corporal, el piloto de la atención, el sujeto lingüístico, el protagonista de los sueños y

fantasías (27, 67), todos ellos metafóricos, efímeros e insustanciales. Más aún: en el contexto de las ciencias sociales, Barkow (5) ha hecho un análisis cuidadoso de la sociobiología y ha llegado a la conclusión de que el “ser” es una entidad manipuladora de estrategias identificable como un sistema individual de procesamiento de información orientado a la adaptación, un sistema que, a pesar de poseer memoria y base de datos, carece de sujeto ejecutor, de piloto, de yo. Todas estas nociones de ausencia de “yo” se encuentran muy cercanas al budismo Theravada que fue formulado desde antes de la era cristiana (40, 45). No sobra decir que la eliminación del “yo” en el modelo de conciencia facilita ostensiblemente el proyecto de su naturalización.

LOS NIVELES

Aparte de la dimensión horizontal, temporal y de proceso que James capturó en la metáfora de la corriente, es necesario agregar que existe una dimensión vertical de niveles de conciencia definidos por la atención, la intencionalidad y la amplitud. Estos niveles se inician un paso más allá de los estados de oscuridad e incluyen no sólo el coma profundo o la anestesia en los que no existe tampoco motilidad ni sensibilidad, sino otros como las secuelas de la encefalitis letárgica o los automatismos de la epilepsia del lóbulo temporal en los que hay conducta, incluso organizada, sin conciencia. Estos casos entrarían dentro del procesamiento inconsciente de información.

El sueño correspondería a un primer nivel, en particular las ensoñaciones que ocurren, sin duda, en un estado de conciencia particular, usualmente desprovisto de atención. La vigilia habitual es un segundo nivel, más inclusivo que la ensoñación, en el que opera una atención mecánica y un estado de percatarse. Con diferencias cualitativas importantes, es probable que compartamos este nivel, aunque no los contenidos y cualidades, con buena parte de los animales más encefalizados. Entre el sueño y la vigilia suelen ocurrir estados crepusculares o hipnagógicos que comparten características del primer nivel.

El tercer nivel es probablemente privativo de los humanos y consiste en la capacidad de desdoblamiento de la conciencia de tal manera que es capaz de atender a los contenidos. La atención controlada y la introspección son los mecanismos que lo definen y ha sido llamada indistintamente reflexión, autoconciencia o visión interior. Es importante detenerse en esta capacidad, que sin duda constituye una de las propiedades más notables de la conciencia.

Esta capacidad, definida por John Locke en 1690 (2), constituye la posibilidad de darnos cuenta de que nos percatamos, de observar los

contenidos de la propia mente (54, 60, 78). El estado de reflexión por medio del cual la conciencia es capaz de observar sus contenidos se basa en la atención voluntaria y el proceso de introspección. En referencia a este proceso, Karl Jaspers (56) distingue tres estadios: la autoobservación cuando advierto mis procesos mentales; la autocomprensión cuando interpreto lo que me ocurre, y manifestarse a sí mismo como la revelación y contemplación de lo que en realidad soy.

Ahora bien, aun si aceptamos su realidad fenomenológica y la posibilidad de analizarla, el estatus de la autoconciencia y la introspección no es nada claro. ¿Es la introspección un estado de desapego de los contenidos mentales, de tal manera que una especie de observador interior puede presenciarlos en tanto fluyen? ¿O es, más bien, un proceso paralelo o incluso un proceso más abarcativo de la conciencia? William James (54) se inclinaría por la primera posibilidad en tanto que analistas más recientes como Howe (49) y Rosenthal (92) lo harían por la segunda. Es así que Rosenthal arguye que estar consciente de un estado mental es, sencillamente, poseer un pensamiento de mayor jerarquía sobre ese estado. La autoconciencia es también un proceso, sin duda más abarcativo o de mayor jerarquía que el mero percatarse, consistente en la operación de un monitor o autoescrutador (66).

La autoconciencia se considera generalmente como una característica deseable y saludable, digna de ser cultivada y acrecentada (100). En este sentido Mihaly Csikszentmihalyi (17) ha argumentado que las experiencias óptimas ocurren cuando una persona focaliza voluntariamente su atención en un campo limitado de estímulos, en tanto que las experiencias aversivas implican focalizaciones involuntarias de la atención. En efecto, sólo en el estado de autoconciencia podemos hablar de atención controlada y de voluntad en el sentido estricto. Se trata de un estado que ocurre de vez en cuando en la vigilia y al cual se le ha dado una gran importancia en diversas tradiciones filosóficas y de sabiduría. En principio no hay nada que prevenga el análisis científico de la autoconciencia y la introspección, por ejemplo con el uso de paradigmas de la atención controlada, como veremos después. De hecho, existen escalas para medirla y compararla entre sujetos (101).

Una voluminosa y diversa evidencia apunta a que existe un cuarto nivel de conciencia más inclusivo que la autoconciencia, el cual, aunque mucho menos frecuente, ha sido objeto del mayor interés y de una profusa bibliografía. Me refiero a los estados llamados indistintamente experiencias *místicas* (55), experiencias *numinosas*, experiencias *pico* (70) o estados de *éxtasis* (64), las cuales coinciden de alguna manera con el Samadhi de la tradición budista Theravada, el Satori del Zen y con otras muchas nomenclaturas.

Durante los años sesenta se hizo popular la expresión de *estados alterados de conciencia*, la cual tenía que ver con el hecho de que los fármacos psicodislépticos fueran los responsables de ellos. Por la misma época se informó que otros procedimientos, como el aislamiento sensorial, la fatiga extrema o la hipnosis podrían producir estados similares. Múltiples estados o experiencias peculiares espontáneas o inducidas constituyen estados de conciencia más inclusivos o penetrantes. Entre ellos se encuentran episodios hipnagógicos, vivencias dadas a conocer durante el parto, la enfermedad, situaciones cercanas a la muerte y estados de estrés intenso (10, 33, 114). Ocurren episodios de conciencia amplificada en situaciones incluso tan normales como escuchar música, observar la naturaleza o reflexionar en soledad. Su prevalencia y la proclividad de los seres humanos a buscar y disfrutar de estados amplificados de conciencia llevó a Andrew Weil (118) a considerarlos estados naturales de la mente.

Abraham Maslow (70) estableció que, a la inversa de las nociones prevalentes, estos estados, a los que denominó *experiencias pico*, eran saludables y constructivos. Algunos analistas actuales (33) continúan describiendo acciones terapéuticas para los estados amplificados. La psiquiatría usa un criterio operacional al afirmar que algunos de estos estados, en particular los que son reversibles y controlables, son normales o saludables en tanto que los permanentes o incontrolables son los que requieren el calificativo de alterados o patológicos. Es probable que el criterio de control sea más adecuado que el de reversibilidad porque en ese caso los extraordinarios estados del aura del epiléptico, descritos de manera asombrosa por Dostoievski en *El idiota*, se considerarían sanos. A partir de las aportaciones de Karl Jaspers (56) la psiquiatría clínica ha producido una gran cantidad de información (71) sobre los que más apropiadamente se pueden considerar estados “alterados” de la conciencia y que incluyen la despersonalización, el sonambulismo, las amnesias, los padecimientos tiroideos, los delirios o los fenómenos de *déjà vu* y *jamaís vu*. Ahora bien, el común denominador de estos estados es la disminución de la capacidad de atención y el estado de vigilancia, pero existen diversos traslapes con los estados amplificados. Independientemente de consideraciones nosológicas, parece quedar claro que los estados extraordinarios de conciencia son una capacidad del cerebro humano y que constituyen, por su amplitud, intensidad y trascendencia, estados de conciencia de jerarquía superior a los de la autoconciencia.

En la elaboración de la dimensión vertical de la conciencia importa establecer la fenomenología particular de este nivel. Las manifestaciones más

comúnmente reportadas a los estados extáticos, independientemente de su etiología, incluyen estados de hiperalerta, infinitud, inefabilidad, unidad cósmica o despersonalización, comprensiones fundamentales, elación, modificaciones en la percepción, el esquema corporal y disolución de la noción de “yo” (33, 43, 55). En la escuela de Dorpat, y con la aplicación sistemática de técnicas experimentales de introspección (123), se consideró que el elemento cognitivo central de la experiencia religiosa era el pensamiento intuitivo más que el discursivo. Por su parte, en su extenso tratado teórico y descriptivo sobre el éxtasis, Marghanita Laski (64) subraya la experiencia de “contacto” con una realidad trascendente al individuo como una de las características centrales del éxtasis, la cual, de acuerdo con su entorno cultural, puede tomar diversas manifestaciones. El contacto es, por definición, noético, es decir, proporciona conocimiento y el individuo adquiere un nuevo y trascendental saber por experimentar o vivenciar directamente una realidad más abarcativa que aquella que le era familiar. Harry Hunt (51) ha considerado que estos estados son manifestaciones de operaciones cognitivas normativas y ordinariamente inaccesibles que presentan líneas de inteligencia metafórica, imaginística y contextual más cercanas a la realidad física de los estímulos.

No puede haber una imagen científica adecuada del mundo y la mente sin la inclusión de estos estados, lo cual constituye un reto para la naturalización de la conciencia. Sin embargo, si el habitual percatarse y la autoconciencia presentan ya dificultades de acceso y valoración, los estados amplificados y extáticos lo harían aún más. No obstante, vale la pena recordar que en la época de los estados alterados, es decir, entre los años sesenta y setenta, se dieron algunos intentos de establecer que esta investigación era posible con los requisitos del método científico. En este sentido, la rigurosa revista *Science* dio cabida a dos artículos de fondo, uno de Ronald Fisher en 1971 y otro de Charles C. Tart en 1972. El psicofarmacólogo Fisher (34) estableció una cartografía de estados ampliados de conciencia según la cual existiría un éxtasis de excitación alucinatorio que tendría una base fisiológica ergotrópica o simpática y un éxtasis de tranquilidad meditativo con un correlato trofotrópico o parasimpático. Por su parte, el psicólogo Tart (109) estableció dos argumentos, el primero verosímil, en el sentido de que el método científico es compatible con el estudio de tales estados, y el segundo, mucho más controvertido, de que tales estados constituirían niveles o paradigmas de ciencia distintos. Según dicha afirmación habría “ciencias de estados específicos”.

Muchos pensadores contemporáneos consideran que existe una

posibilidad de expansión progresiva de la conciencia en los individuos hacia estadios más amplificados y que precisamente en ello consiste el desarrollo de la personalidad y aun la línea de progreso evolutivo de la especie. El propio Freud resumió la función del psicoanálisis con el aforismo de “hacer consciente lo inconsciente”, lo cual implica una ampliación del primero. La escuela de psicología transpersonal que se generó después de Maslow (70) y todas las tradiciones de meditación (74) sostienen una idea evolutiva de la conciencia. Con una actitud similar Csikszentmihalyi (18) señala que la conciencia, por sí misma, es inestable, como lo muestra lo que le acontece en el tiempo “libre” o los experimentos de aislamiento sensorial. Una de las funciones de la cultura es precisamente construir valores, significados, y organizar la vida diaria y los objetivos para prevenir que la conciencia se extravíe. La esencia de lo que se llama la espiritualidad o la evolución de la personalidad consiste en liberar a la conciencia de las instrucciones genéticas y buena parte de las adquiridas en un camino de búsqueda. Es por esta razón que la autoconciencia y la atención controlada constituyen las herramientas tanto de las terapias psicoanalíticas como de las múltiples prácticas tradicionales de contemplación y meditación (13, 74).

En paralelo a estas ideas se han generado otras nociones de niveles más abarcativos de conciencia de gran influencia en la población y que se refieren a la *concientización*. Es probable que el término haya sido acuñado por el sociólogo Paulo Freire para indicar una deseable ampliación de la conciencia, es decir, de los saberes y creencias de las personas para percatarse de realidades sociales y ambientales que los incluyen, de tal manera que puedan entonces obrar en consecuencia con su nueva visión. El tema ha interesado a algunos psicólogos cognitivistas, como el profesor canadiense Adrien Pinard (86), quien, extendiendo el programa de Piaget, afirma que los estados superiores de conciencia, a los que llama *metaconciencia*, son los instrumentos que permiten el desarrollo de autonomía para hacer decisiones, la clarificación de los significados de los compromisos vitales y el desenmascaramiento de las motivaciones de las acciones.

LA ATENCIÓN

Según lo que llevamos analizado, la estructura de la conciencia incluye una dimensión horizontal y temporal caracterizable por una serie de estados en sucesión dotados de cualidades diversas, una dimensión vertical de niveles jerárquicos de organización y una dinámica de desarrollo. El modelo quedaría totalmente incompleto si no se ubicara en él a la atención como un factor fundamental de procesamiento. Los avances en este tema son notables y existen tanto un cuerpo extenso de datos como teorías específicas.

Los neuropsicólogos han identificado la atención como el sistema que permite la selección de entre los estímulos internos y externos, de aquellos que demandan procesamiento ulterior (91). Frecuentemente la atención se manifiesta de manera evidente en el comportamiento, por ejemplo, en las reacciones de orientación, los gestos faciales, posturas, movimientos oculares o variación en el diámetro pupilar (112). De hecho, el papel de la atención es fundamental en la adquisición y ejecución de habilidades motoras complejas, como sucede con los deportistas consumados, y es el aspecto de la conciencia que mejor puede ser analizado en relación con el comportamiento motor no verbal. Ahora bien, además de las formas manifiestas hay formas encubiertas de la atención. Entre éstas destacan la capacidad de colocar la atención entre un fondo de ruido y la capacidad de transferir la colocación de un sitio a otro. Ambas son accesibles a la experimentación y se pueden analizar por sus modalidades o formas componentes, como la capacidad selectiva, la manutención y la colocación. Así, la atención es un proceso en el tiempo que puede ser descrito por varias operaciones particulares: el desligamiento del foco actual, el movimiento a la nueva locación y la ocupación en el nuevo blanco. Cada una de estas operaciones parece afectarse por diferentes lesiones cerebrales, pero requiere un mecanismo de coordinación (88). Los mecanismos de selección deben funcionar acoplados a sistemas de filtración y encasillamiento de la información. A su vez la filtración se vale de mecanismos excitatorios (de “reflector”) e inhibitorios (de “sombrear”) y la categorización ocurre cuando entra en operación un sistema de memoria de trabajo (11). En referencia a las causas de la colocación selectiva, se considera actualmente que existe una pista previa al estímulo sobre el que se enfocará la atención, y al mecanismo se le llama preparatorio o propiciatorio (*priming*) (59, 63).

Aparte de sus factores operativos, la atención necesita de una noción de esfuerzo y otra de selección. Ambas remiten a una duplicidad entre un mecanismo de procesamiento y otro de control, lo cual se refuerza con uno de los hechos mejor establecidos en la investigación y que se refiere a la existencia de dos tipos de atención, uno rápido, inconsciente, automático y pasivo asociado a las reacciones de orientación, y el otro más lento, consciente, controlado y activo asociado a factores cognitivos (59). Se trata de un sistema flexible y adaptable influido decisivamente por el contexto (102) y por factores afectivos (1). El problema de la atención controlada es que cualquier teoría que la aborde parece necesitar la introducción de un agente o al menos de un mecanismo de control como un homúnculo. Johnston y Dark (1986) arguyen que será instructivo ver hasta dónde podemos llegar en este tema sin apelar a un homúnculo procesador. Con estos datos empíricos y

consideraciones teóricas en mente puedo proceder a enriquecer el modelo de conciencia en términos de la función de la atención.

La atención no es un fenómeno unitario, sino que implica la activación de diversos sistemas neurales (11, 99) y se manifiesta en varias operaciones fenomenológicas. Utilizaré el modelo de la visión para ilustrar los seis tipos fundamentales de atención (fig. XV.2).

En esta figura, que coincide significativamente con el modelo que he llamado metafórico de la conciencia fenomenológica (fig. XV.1), el ojo ilustra al observador o sujeto de la atención y el panel al objeto o contenido mental. Podemos distinguir seis formas de atención. En cuanto a su cobertura la atención puede estar focalizada (A) o abrirse de manera panorámica (B). Esta propiedad de lente zoom (59) consiste en la capacidad de usar el foco de la atención de manera puntual, como sucede al observar un detalle interesante de una escena, o de manera amplia, como al percibir un paisaje en su totalidad. En cuanto a su dirección, la atención puede ser dirigida o apuntada (A) cuando se coloca centrífugamente en un objeto, o a la inversa, puede ser reflexiva, especular o receptora (C), y acontece cuando al sujeto le surge (le “llama la atención”) o permite que algún objeto del campo resalte sobre el campo de representación. Finalmente, en cuanto a su intensidad o esfuerzo, la atención puede ser tenue (A) o intensa (D). Este factor de esfuerzo es muy aparente en labores de gran importancia como los momentos decisivos de una cirugía o de la ejecución de un movimiento complejo (112). Es claro que estos tipos no son estados puros, sino que existe un continuo entre cada par y una mezcla posible entre ellos. Es así que en la figura XV.2A se ilustra un tipo de atención que simultáneamente sería focalizada, dirigida y tenue. Ahora bien, notemos que la atención transcurre como un flujo continuo que se puede conceptualizar como una función de escrutinio, o sea como un vector que se mueve en la representación consciente.

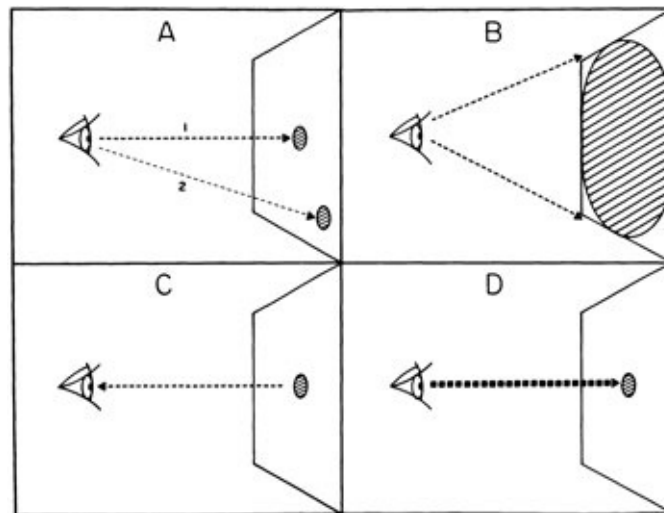


FIGURA XV.2. *Modelo visual de las modalidades de la atención.*

Con estos datos se hace patente la necesidad de una corrección radical del modelo de la visión para entender los modos de la atención. No existe en la experiencia un “mundo” y un “yo” unidos por una fantasmal línea de atención sino exactamente lo contrario: una operación real de atención a la que metafóricamente se le adjudican un objeto y un yo. Existe, desde luego, un campo de representación o de percatarse en el que se moviliza una función de escrutinio o vector de la atención y que queda adecuadamente modelado en los análisis del barrido ocular y el diámetro pupilar. En los hechos sucede que sólo debemos afirmar al vector de escrutinio que varía en cobertura, dirección e intensidad en el tiempo. El vector se mueve a gran velocidad entre diversas modalidades y sobre múltiples contenidos.

Una vez más debe decirse que este vector de escrutinio carece de un “yo” que lo dirija, lo posea o a quien pueda referirse. Sucede, desde luego, que el vector puede ser dirigido de acuerdo con funciones cognitivas afectivas y volitivas que se confunden usualmente con un “yo”. Como sucede con la conciencia en general, éste es un punto central para la adecuada comprensión de la atención. De esta manera, la atención se coloca en el devenir de la conciencia como un factor de escrutinio de la representación, que se desliza incesantemente en el tiempo y que se moviliza de forma distinta de acuerdo con los niveles de conciencia.

LA NATURALIZACIÓN

Ha pasado más de un siglo de altibajos en el sendero de la naturalización de la conciencia abierto por William James y debemos decir que continúa siendo un programa viable más que una realidad tangible. El que la conciencia sea un proceso, el que haya sido objeto de selección natural a través de la evolución biológica, el que sea una capacidad que surge de los mecanismos de

desarrollo y plasticidad cerebral y el que se correlacione con la actividad nerviosa son las apuestas actuales del programa de naturalización de la conciencia (25, 35). A pesar de ello debemos empezar por reconocer que nos encontramos en un estadio sumamente primitivo en la comprensión de la conciencia desde un punto de vista físico y natural. Sin embargo, debemos proceder en el camino y reconocer tanto logros como obstáculos.

El espíritu actual está resumido por un destacado psicólogo (18) de la siguiente forma: “Lo que los humanos hacen y lo que experimentan es el resultado de dos conjuntos de instrucciones, uno codificado químicamente en los genes y el otro codificado en memes aprendidos del medio social y cultural. Ambos conjuntos de instrucciones se representan en la conciencia como información, donde sus respectivas demandas están mediadas por la atención”. La afortunada noción de *memes* está tomada del sociobiólogo Richard Dawkins (24), quien los estableció como unidades de información transmitidas por aprendizaje, como palabras, números, los diez mandamientos, el teorema de Pitágoras, el concepto de democracia, etc. Los memes también han impresionado a Dennett (25). Genes más memes, he ahí la clave.

Puedo distinguir tres rutas actuales de indagación en la naturalización de la conciencia: las especulaciones argumentadas sobre sus funciones adaptativas, las teorías de la vinculación entre la materia y la conciencia y las teorías y abordajes neurocientíficos. Las resumo a continuación.

a) Función y adaptación. Según la tradición fenomenológica, la función temporal de la conciencia es darle sentido a la existencia. Ésta es su propiedad prospectiva y constituye su explicación funcional en términos adaptativos personales. La conciencia es prospectiva porque tiende a elaborar y alcanzar fines, porque no se conforma con lo dado sino que se propone un trabajo constructivo.

Ciertamente la capacidad de prever, de reconocer situaciones novedosas y de imaginar soluciones es la más valiosa propiedad de la mente. En este contexto se puede afirmar que la función general de la conciencia es darle sentido a la existencia; sentido en sus dos acepciones, de dirección y de coherencia o significado. En efecto, varios autores contemporáneos (93, 97) identifican como funciones de la conciencia la capacidad de establecer y seleccionar metas mediante la elección de pautas motoras diversas, a la vez que otros agregan en el mismo sentido que se trata de un “taller representacional” que mantiene actividades de toma de decisiones, imaginación, planificación, prueba de hipótesis y uso novedoso de rutinas

(61). Julian Jaynes (57) ha argumentado persuasivamente que la conciencia es una función necesaria para habérselas con un mundo en el que las elecciones, más que las rutinas, se vuelven indispensables. El filósofo Brian O'Shaughnessy (83) dice que la conciencia es condición de una doble revelación, la de la naturaleza del sujeto a través de iluminar sus actos en el mundo y la naturaleza del mundo a través de la percepción. Si esta hipótesis funcional está en lo correcto, se puede considerar que la conciencia se originó, de alguna manera, con el refinamiento de la conducta motora (28, 36, 124). Bruce Bridgeman (8) establece que la conciencia cumple cuatro funciones cognitivas: planeación, ejecución de planes, dirección de la atención y recuperación de recuerdos. La planeación se refiere al diseño de esquemas conductuales, en tanto que su ordenamiento y la evaluación de prioridades según las circunstancias constituyen la ejecución. Estas dos primeras funciones se refieren, entonces, a la dirección de la acción, en tanto que las dos siguientes tienen que ver con la manipulación de la atención, ya sea hacia el entorno o hacia la recuperación de recuerdos. Tales funciones básicas habrían surgido de la necesidad de los animales superiores de separar su conducta de las exigencias inmediatas de su entorno.

Una función que se ha atribuido a la conciencia relativa al presente es otra idea de William James (54) según la cual su función es la de saber. Esta interpretación noética, cuya base puede encontrarse en la propia etimología de la palabra, sitúa a la conciencia en el campo de la ciencia cognitiva. En efecto, una de las acepciones de saber se refiere a tener experiencia o conciencia, saber un hecho por haberlo vivido. La conciencia sirve para fijar la experiencia en términos de su cualidad. Sólo cuando estamos conscientes la calidad y el contenido de la experiencia se enlazan. Podemos formular esta función diciendo que la conciencia sirve para profundizar los sucesos en experiencias. Esta función podría haber tenido su origen en una percepción inicial de sensaciones dolorosas y placenteras que fue entonces cabalgada por la selección natural para incluir cualidades cada vez más elaboradas.

Otra de las funciones de la conciencia que se han repetido ocasionalmente es la de actualizar la memoria de largo plazo (53). En este sentido no sólo existe una función prospectiva con miras al futuro y otra noética en el presente, sino una más, retrospectiva, quizá de la misma importancia. Tal función consistiría en ordenar la propia biografía de tal manera que conforme una estructura congruente en continua revisión que pueda ser proyectada hacia el futuro. Así pues, es importante subrayar que la conciencia no copia a la experiencia sino que la edita, como podemos constatar, por ejemplo, con nuestros primeros recuerdos que suelen incluirnos en ellos en una perspectiva

sensorialmente imposible y que puede tener que ver con las experiencias fuera del cuerpo que reportan algunas personas que se encontraron en trance de muerte. Daniel Dennett (25, 26) ha propuesto que existen dos grandes tipos de ediciones de la narrativa que llega a la conciencia: la primera es *orwelliana* y consiste en un falseamiento de la memoria, y la segunda, *estalinista*, en un falseamiento de la percepción. Con la irrupción de la etología a las ciencias cognitivas se ha venido madurando la idea de que la comunicación de la conducta social puede constituir una de las funciones importantes de la conciencia. De esta forma su función sería la de capacitar a los individuos para darle a otros y recibir de ellos información sobre sus estados mentales. En consecuencia, con esta función se dice que la conciencia es una adaptación evolutiva a la vida social, como lo es la capacidad de expresar o anunciar sensaciones. La idea fundamental (50) es la de que un animal expresivo influye en la conducta de otros para su propia ventaja y, a la inversa, que ese mismo animal debe tener la capacidad para modelar el comportamiento y los estados de los otros, de ser, en suma, un “psicólogo natural”. Humphrey (50, 51) se hace la siguiente representación:

“[...] hace tres o cuatro millones de años [...] nuestros antepasados ya se habían lanzado a aquello que era, en efecto, un nuevo experimento de vida social. Dejando atrás la vida relativamente monótona de sus antepasados simiescos —dejando atrás sus gruesas pieles, largos dientes y pesados huesos; dejando atrás su habitación en el bosque— [...] buscaron esta nueva vida de cazadores recolectores en la sabana de África. La buscaron con instrumentos de piedra... con tridentes y esperanza. Pero, ante todo, la buscaron mediante la compañía de otros de su misma especie”.

Según esto, la gente busca experiencias para ensanchar su conciencia y su comprensión del mundo; éste es el ímpetu evolutivo. Sucesos tan diversos como soñar, el juego, la representación escénica o el ritual se explican por esta necesidad de ampliar la conciencia, de prepararla para posibles novedades, para experimentar qué se sentirá ser otro. Humphrey concluye que esa misma es la función del arte y de la propia noción de belleza.

En un libro reciente, Cheney y Seyfarth (20) muestran evidencias sustanciales de que la vida social de los monos verdes, en particular la conducta y el contexto de sus vocalizaciones, implica una vida mental activa que puede incluir deseos y creencias, aunque probablemente no autoconciencia. Sin embargo, en especies de primates más encefalizados, como los simios, Gallup (37) ha observado conductas ante el espejo que implican la existencia de algún tipo de autoimagen.

b) Materia. La posible relación entre la conciencia y la materia fue tema de célebres discusiones para los grandes físicos de los años veinte. En particular un tema que ha seguido intrigando a varios pensadores es la posible

relación de la conciencia con la mecánica cuántica. El asunto es enredado y la mayoría de los neurocientíficos afirman que no es necesario descender hasta las fuerzas físicas primarias para explicar la conciencia; basta y sobra con quedarnos con las neuronas. Por otra parte, como lo afirma jocosamente Elitzur (32), nuestros primeros padres, la física y la psicología, no se llevan bien, en particular cuando discuten sobre el tema de la conciencia: a la primera no le consta que exista y a la segunda no se le puede olvidar. La aspiración para desarrollar una teoría física satisfactoria de la conciencia está guiada por la idea de que constituiría una auténtica revolución. Por ahora los analistas sólo tienden a señalar los casos en los que la conciencia parece hacer diferencias físicas observables, como el colapso de la función de onda (32, 122), o a reinterpretar las leyes físicas de tal manera que acomoden a la conciencia (103).

Un neurocientífico francés (19), así como un matemático inglés (85) han especulado que, debido a que la neurona dispara al pasar un estrecho umbral, es posible que fenómenos cuánticos impredecibles puedan empujarla a cruzar el umbral, lo cual podría poner a grandes zonas cerebrales en estados de incertidumbre que, a su vez, podrían desembocar en estados de conciencia. Una formulación de este tipo constituye el remanente de interés de las posibles bases o correlatos físicos de la conciencia. El tema continúa siendo tratado como teorías físico-neurales (38) o modelos físicos alternativos (69). Los teóricos de la parapsicología han penetrado en esta tortuosa senda.

No creo necesario discutir ahora el tema de la conciencia y la computadora. Parece bastante bien establecido que el argumento del cuarto chino propuesto por Searle (95) ha demostrado que las computadoras sólo tienen sintaxis y no semántica. Dado que la conciencia está permeada de semántica, se sigue que las computadoras, con sólo operar sobre cadenas de símbolos, no disfrutan de ella. En cambio, la base cerebral de la conciencia constituye el tema de mayor ebullición y optimismo sobre su posible base natural.

c) *Neurobiología* (véase cap. III). Con las evidencias actuales es muy difícil sustraerse a la idea de que percatarse implique pautas de actividad cerebral diseminadas y jerarquizadas que abarquen todas las modalidades sensoriales, representacionales y volitivas. En este sentido la conciencia sería una propiedad sistémica de los cerebros funcionales que no puede ser atribuida a las partes o módulos separados. Los datos que hemos revisado sobre el procesamiento de información indican que múltiples actividades cerebrales cognitivas se llevan a cabo por módulos especializados que operan en paralelo y fuera de la conciencia. Sobre esta actividad se estructura otra

muy diferente, estrechamente asociada a la conciencia, que no opera en paralelo sino serialmente, que no tiene capacidad para procesar la información de los módulos, pero en cambio posee capacidad de representación de diversos módulos y capacidad moduladora sobre ellos. ¿Cómo es que este flujo de información serial, limitado en capacidad y consciente surge de una actividad neural inconsciente, paralela, modular y de capacidad virtualmente ilimitada? Ésta es quizá la pregunta más central en el programa de la neurobiología de la conciencia. Desgraciadamente, hasta hoy casi nada podemos responder. Insisto en que las grandes teorías de la relación mente-cuerpo no conducen por el momento a hipótesis y alguien afirma (89) que no lo han hecho nunca en la historia de la ciencia. Mi propia solución al problema mente-cuerpo ha aparecido en otra parte (27). Por estas razones dejaré de lado las grandes teorías psicofísicas para dar lugar a hipótesis más modestas y a datos empíricos con los cuales se ha podido entretejer una plataforma de trabajo.

El mapeo de posibles correspondencias, que dio inicio con la neuropsicología de lesiones cerebrales específicas, es un abordaje empírico adecuado y cada vez más preciso (98). Uno de los frutos más conocidos de este abordaje se refiere a las diversas modalidades de conciencia que se ejecutan en los dos hemisferios cerebrales y que constituyeron el principal hallazgo del premio Nobel Roger Sperry (82, 105) en pacientes comisurotomizados. En la mayoría de las personas el hemisferio izquierdo está especializado en procesos lingüísticos, descripciones lógico-analíticas de detalles que operan en un marco temporal, de tal manera que desempeña un papel esencial en interpretaciones de las cualidades literales, semánticas y sintácticas de la comunicación. El hemisferio derecho, en cambio, se especializa en procesamiento espacial, codificación de imágenes, síntesis de formas y procesamiento intuitivo, por lo que participa en la percepción cualitativa, el reconocimiento de formas y rostros o en la cualidad prosódica de la comunicación. La habilidad para cambiar de una modalidad a otra se ha considerado importante en el progreso de métodos educacionales, la ejecución artística, la meditación y la psicoterapia (41, 82).

Otro de los hallazgos mejor establecidos en la psicofisiología de la conciencia es el hecho de que antes de que los sujetos ejecuten una respuesta o se percaten de una decisión se producen cambios electroencefalográficos asociados al suceso (62). Se requiere al menos medio segundo de actividad cortical para que ocurra la experiencia sensorial. Del mismo modo, la intención consciente ocurre después de iniciado el proceso cerebral, pero antes de la ejecución motora; de hecho, lo suficiente como para que el

proceso consciente interfiera o incluso vete el movimiento (65). Esto viene a confirmar la idea de que la conciencia surge de un procesamiento neural en marcha y de que tiene eficacia causal sobre el transcurso de la información, en especial en lo que se refiere a la acción motora, es decir, a la conducta.

Dos premios Nobel en otras áreas de la biología han incursionado en la neurobiología de la conciencia y aportado teorías empíricas del mayor interés. Me refiero al codescubridor de la doble hélice Francis Crick y al inmunólogo Gerald Edelman. Crick y Koch (15, 16) han establecido cuatro requerimientos para establecer hipótesis sobre las bases cerebrales de la conciencia: 1) un número suficientemente grande de neuronas cerebrales, particularmente corticales, debe activarse. Éste es un requisito cuantitativo; 2) estas neuronas deben tener ciertas capacidades peculiares, como sucede por ejemplo con las de la capa VI de la corteza; requisito cualitativo; 3) un tipo de descarga neuronal debe asociarse específicamente a la conciencia, como, por ejemplo, la descarga oscilatoria de 35-65 Hz, un requisito conformacional, 4) las neuronas involucradas deben establecer un acoplamiento funcional específico que constituya el enlace, lo cual es un requisito conexionista. Como corolario, Crick y Koch emiten la hipótesis concreta de que el enlace se logra por la descarga sincrónica de todas las neuronas asociadas a la percepción visual de un objeto. La ventaja de este tipo de hipótesis es que tienen mayor probabilidad y pueden ser contrastadas empíricamente, lo cual constituye un avance extraordinario en la investigación de la conciencia.

Una imaginativa hipótesis ha reunido la selección natural y la neurociencia. Me refiero al darwinismo neuronal de Gerald Edelman (31), que puede sintetizarse en cinco proposiciones: 1) el genoma no puede especificar totalmente el alambrado del cerebro, por lo cual no se le puede considerar fijo; 2) los cerebros individuales son diversos en estructura, por lo que es poco probable que haya una identidad general tipo entre funciones mentales y cerebrales; 3) se seleccionan ensamblajes neuronales durante el aprendizaje para mapear las experiencias; 4) tales ensambles pueden tener funciones muy diversas, como la percepción del rojo, del naranja o la imaginación de algo rojo, 5) el sistema neuronal que funciona de acuerdo con principios ontogénicos más que filogénicos puede adquirir, revisar o abandonar todo tipo de funciones y puede perder elementos sin perder la función.

A pesar de que el dualismo cartesiano de alma y cuerpo ha llegado a tener muy pocos adeptos entre los científicos y los filósofos contemporáneos, Daniel Dennett (25) ha afirmado que sobrevive un fantasma neurobiológico del esquema de Descartes que consiste en considerar que la conciencia se

ejecuta ya no en la glándula pineal, sino en alguna región específica del cerebro. A esta consideración homuncular o modular la denomina *teatro cartesiano* y contrapone a ella una alternativa de “borradores múltiples” que es interesante y aceptable siempre y cuando éstos sean inconscientes o preconscientes. Persiste el problema de cómo y dónde se estructura la narrativa final que constituye la representación consciente. En este sentido, aunque da la impresión de que el homúnculo neural de la conciencia es cosa del pasado en la neurociencia, existen diversas hipótesis enfocadas a localizar módulos integrativos. Entre los candidatos anatómicos para desempeñar un papel predominante en la estructuración final o “laboratorio global” (3) de la conciencia se encuentran la neocorteza (110, 116) y los sistemas córtico-subcorticales (81).

Sabemos que existen funciones holistas desde el punto de vista fenomenológico y que están distribuidas en diversas regiones cerebrales, como sucede con la visión que se correlaciona con al menos la actividad de 30 módulos de la corteza cerebral y otras zonas subcorticales (15) o el lenguaje cuyos módulos distribuidos abarcan incluso rasgos semánticos y representaciones del conocimiento distinguibles anatómicamente (47). Ciertamente la conciencia fenomenológica no necesita de un homúnculo pero sí de un enlace de módulos cuya naturaleza es por ahora desconocida.

DE NUEVO LA DEFINICIÓN

La palabra conciencia en el sentido de “percatarse” se refiere al aspecto vivencial o de experiencia de un tipo de procesamiento neural de información de los organismos superiores vivos y en funciones que se integra a partir del enlace de la actividad de módulos independientes en forma de una narrativa, es decir, de una representación cambiante escrutada por la atención. Según su carácter, la conciencia se distingue por tener una duración en el presente de un par de segundos, una actividad cambiante, un contenido específico de sensaciones, emociones, pensamientos, imágenes e intenciones que se combinan en totalidades cinemáticas dotadas de cualidades distintas en diversos niveles jerárquicos de organización según su amplitud y penetración. Según su función, la conciencia cumple cuatro tareas adaptativas para el individuo: una prospectiva, que permite elegir entre diversos cursos posibles de acción; una retrospectiva, que permite revisar y articular su pasado; una noética, que permite la edición y el conocimiento de los objetos actuales de la experiencia, y una comunicativa o dialógica, que le permite recibir y emitir información a su medio socioecológico a través de la conducta. La conciencia, así como la conducta y la actividad cerebral tienen en común el manifestarse como pautas temporales de actividad mental, muscular y

neuronal respectivamente. Estos procesos pautados tienen una estructuración similar que permite afirmar que son aspectos o manifestaciones de un solo proceso de índole psiconeural, proceso que constituye parte del devenir mismo de la naturaleza. El devenir temporal permite responder tentativamente a varios de los obstáculos tradicionales del problema, como son las cuestiones del sujeto, que queda eliminado en tanto esencia o sustancia permanente, o el libre albedrío, que queda implicado en la cadena de sucesos seriales del proceso pautado. Además, el múltiple aspecto permite la sobrevivencia de la psicología como ciencia independiente y provee una solución elegante de correlación y no de reducción entre datos psicológicos y neurofisiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aurell, C. G. (1989). "Man's triune conscious mind". *Percep. Mot. Skills*. 68: 747-754.
2. Ayer, A. J. y Winch, R. (1968). *British Empirical Philosophers*. Nueva York. Simon/Schuster.
3. Baars, B. J. (1988). *A cognitive theory of consciousness*. Cambridge. Cambridge University Press.
4. Bajtín, M. M. (1979/1989). *Estética de la creación verbal*. México. Siglo XXI.
5. Barkow, J. H. (1991). "Précis of Darwin, sex and status: Biological approaches to mind and culture". *Behav. Brain Sci.* 14: 295-334.
6. Bergson, H. (1919/1985). *La evolución creadora*. Madrid. Colección Austral núm. 1519. Espasa Calpe.
7. Block, N. (1991). "Evidence against epiphenomenalism". *Behav. Brain Sci.* 14: 670-672.
8. Bridgeman, B. (1986). "Relations between the physiology of attention and the physiology of consciousness". *Psychol. Res.* 48: 259-266.
9. Bridgeman, B. (1992). "Conscious vs. unconscious processes". *Theory Psychol.* 2: 73-88.
10. Bulatao, J. (1987). "Modes of mind: Experience and theory of consciousness and its alternative states". *Philippine J. Psychol.* 20: 5-32.
11. Bundesen, C. (1990). "A theory of visual attention". *Psychol. Rev.* 97: 523-547.
12. Burns, J. E. (1990). "Contemporary models of consciousness: Part I". *J. Mind Behav.* 11: 153-172.
13. Coan, R. W. (1989). "Alternative views on the evolution of consciousness". *J. Humanist. Psychol.* 29: 167-199.

14. Cohn, D. (1978). *Transparent minds: narrative modes for presenting consciousness in fiction*. Princeton University Press.
15. Crick, F. y Koch, C. (1990). "Toward a neurobiological theory of consciousness". *The Neurosciences* 2: 263-275.
16. Crick, F. y Koch, C. (1992). "The problem of consciousness". *Scient. Amer.* 267 (3): 111-119.
17. Csikszentmihalyi, M. (1978). "Attention and the holistic approach to behavior". En: Pope, K. S. y Singer, J. C. (comps.). *The stream of consciousness: Scientific investigations into the flow of human experience*. Nueva York. Plenum, pp. 335-358.
18. Csikszentmihalyi, M. (1991). "Consciousness for the twenty-first century". *Zygon*. 26: 7-25.
19. Changeux, J. P. (1985). *Neuronal Man*. Nueva York. Oxford University Press.
20. Cheney, D. L. y Seyfarth, R. M. (1992). "Précis of How monkeys see the world". *Behav. Brain Sci.* 15: 135-182.
21. Churchland, P. M. (1988). *Matter and Consciousness*. Cambridge. MIT Press.
22. Churchland, P. S. (1986). *Neurophilosophy*. Cambridge. MIT Press.
23. Davidson, J. M. y Davidson, R. J. (1980). *Psychobiology of Consciousness*. Nueva York. Plenum.
24. Dawkins, R. (1976). *The selfish gene*. Oxford University Press. Oxford.
25. Dennett, D. C. (1991). *Consciousness explained*. Nueva York. Little. Brown.
26. Dennett, D. C. (1992). "Time and the observer: The where and when of consciousness in the brain". *Behav. Brain Sci.* 15: 183-248.
27. Díaz, J. L. (1990). *Psicobiología y conducta. Rutas de una indagación*. México. Fondo de Cultura Económica.
28. Díaz, J. L. (1992). "La textura cognoscitiva del comportamiento". *Salud Mental* 15: 8-24.
29. Dretske, F. (1991). "Conscious acts and their objects". *Behav. Brain Sci.* 14: 676-677.
30. Eccles, J. (1982). *Mind and Brain. The many-faceted problems*. Washington. Paragon.
31. Edelman, G. (1987). *Neural Darwinism*. Nueva York. Basic Books.
32. Elitzur, A. (1989). "Consciousness and the incompleteness of the physical explanation of behavior". *J. Mind Behav.* 10: 1-19.
33. Field, N. (1992). "The therapeutic function of altered states". *J. Anal. Psychol.* 37: 211-234.

34. Fisher, R. (1971). "A cartography of the ecstatic and meditative states". *Science* 174: 897-904.
35. Flanagan, O. (1991). *The science of the mind*. Cambridge. MIT Press.
36. Flores, K. (1973). "Relativity and the origin of consciousness". *Persp. Biol. Med.* 17: 123-127.
37. Gallup, G. G. (1982). "Self-awareness and the emergence of mind in primates". *Amer. J. Primatol.* 2: 237-248.
38. Germiné, M. (1991). "Consciousness and synchronicity". *Med. Hypoth.* 36: 277-283.
39. Gillett, G. R. (1988). "Consciousness and brain function". *Phil. Psychol.* 1: 327-341.
40. Goldstein, J. (1983). *The experience of insight*. Londres y Berkeley. Shambala.
41. Gott, P. S., Hughes, E. C. y Whipple, K. (1984). "Voluntary control of two lateralized conscious states: validation by electrical and behavioral studies". *Neuropsychol.* 22: 65-72.
42. Gray, J. (1992). "Consciousness on the scientific agenda". *Nature* 358: 277.
43. Greyson, B. (1991). "Near-death experiences and systems theories: a biosociological approach to mystical states". *J. Mind Behav.* 12: 487-508.
44. Griffin, D. (1976). *The question of animal awareness: Evolutionary continuity of mental experience*. Rockefeller University Press.
45. Günther, H. V. (1957/1976). *Philosophy & Psychology in the Abhidharma*. Berkeley y Londres. Shambala.
46. Guerrero, L. J. (1953/1960). *Psicología*. México. Diana, 5ª edición.
47. Hart, J. y Gordon, B. (1992). "Neural subsystems for object knowledge". *Nature* 359: 60-64.
48. Hofstadter, D. R. y Dennett, D. C. (1981). *The Mind's I*. Nueva York. Basic Books.
49. Howe, R. B. K. (1991). "Introspection: a reassessment". *New Ideas Psychol.* 9: 25-44; 383-394.
50. Humphrey, N. (1987). *La reconquista de la conciencia*. México. Fondo de Cultura Económica.
51. Hunt, H. T. (1985). "Relations between the phenomena of religious mysticism (altered states of consciousness) and the psychology of thought: a cognitive psychology of states of consciousness and the necessity of subjective states for cognitive theory". *Percept. MotorSkills* 61: 911-961.
52. Hunt, H. T. (1989). "The relevance of ordinary and non-ordinary states of consciousness for the cognitive psychology of meaning". *J. Mind Behav.* 10: 347-360.
53. Jacoby, L. L., Lindsay, D. S. y Toth, J. P. (1992). "Unconscious influences revealed. Attention,

awareness and control". *Amer. Psychol.* 47: 802-808.

54. James, W. (1890/1950). *The principles of Psychology*. Nueva York. Dover.
55. James, W. (1900/1974). *The varieties of religious experience*. Londres. Fontana.
56. Jaspers, K. (1913/1973). *Psicopatología general*. Buenos Aires. Beta.
57. Jaynes, J. (1976). *The origin of consciousness in the breakdown of the bicameral mind*. University of Toronto Press.
58. Johnston, W. A. y Dark, V. J. (1986). "Selective attention". *Ann. Rev. Psychol.* 37: 43-75.
59. Kinchla, R. A. (1992). "Attention". *Ann. Rev. Psychol.* 43: 711-742.
60. Klein, D. B. (1984). *El concepto de la conciencia*. México. Fondo de Cultura Económica.
61. Klein, R. (1991). "Is consciousness information processing?" *Behav. Brain Sci.* 14: 683.
62. Kornhuber, H. H. (1973). "Cerebral cortex, cerebellum and basal ganglia: an introduction to their motor functions". En: Schmitt, F. O. (comp.). *The Neurosciences: third study program*. Nueva York. Rockefeller University Press.
63. LaBerge, D. L. (1990). "Attention". *Psychol. Sci.* 1: 156-162.
64. Laski, M. (1961). *Ecstasy in secular and religious experiences*. Los Ángeles. Tarcher.
65. Libet, B. (1985). "Unconscious cerebral initiative and the role of conscious will in voluntary action". *Behav. Brain Sci.* 8: 529-566.
66. Lycan, W. (1987). *Consciousness*. Bradford Books. MIT Press.
67. McDermott, D. (1992). "Little me". *Behav. Brain Sci.* 15: 217-218.
68. Mandler, G. (1985). *Cognitive psychology: An essay in cognitive science*. Erlbaum.
69. Marshall, I. N. (1987). "Consciousness and Bose-Einstein condensates". *New Ideas Psychol.* 7: 73-83.
70. Maslow, A. H. (1968/1979). *El hombre autorrealizado*. Barcelona. Kairós.
71. Miletich, J. J. (1988). *States of awareness: An annotated bibliography*. Westport. Greenwood.
72. Montero, F. (1987). *Retorno a la fenomenología*. Barcelona. Anthropos.
73. Nagel, T. (1974). "What is it like to be a bat?" *Philos. Rev.* 83: 435-451.
74. Naranjo, C. y Ornstein, R. E. (1972). *On the psychology of meditation*. Londres. Allen & Unwin.

75. Natsoulas, T. (1983). "Concepts of consciousness". *J. Mind Behav.* 4: 13-59.
76. Natsoulas, T. (1987). "The six basic concepts of consciousness and William James's stream of thought". *Imagin. Cognit. Personal.* 6: 289-319.
77. Natsoulas, T. (1990a). "This self of all the other selves: Part I". *Imagin. Cognit. Personal.* 9: 335-354.
78. Natsoulas, T. (1990b). "Reflective seeing: an exploration in the company of Edmund Husserl and James J. Gibson". *J. Phenomenol. Psychol.* 21: 1-31.
79. Natsoulas, T. (1991a). "The concept of consciousness-1. The interpersonal meaning". *J. Theory Soc. Behav.* 21: 63-89.
80. Natsoulas, T. (1991b). "The concept of consciousness-2: the personal meaning". *J. Theory Soc. Behav.* 21: 339-367.
81. Ojeman, G. (1986). "Brain mechanisms for consciousness and conscious experience". *Canad. Psychol.* 27: 158-168.
82. Ornstein, R. E. (1972). *The psychology of consciousness*. San Francisco. Freeman.
83. O'Shaughnessy, B. (1991). "The anatomy of consciousness". En: Villanueva, E. (comp.). *Consciousness*. Atascadero. Ridgeview, pp. 135-178.
84. Paivio, S. (1975). "Neomentatism". *Canad. J. Psychol.* 29: 263-291.
85. Penrose, R. (1989). *The emperor's new mind. Concerning computers, minds and the laws of physics*. Oxford University Press. Oxford.
86. Pinard, A. (1992). "Metaconscience et metacognition". *Can. Psychol.* 33: 25-41.
87. Pope, K. S. y Singer, J. L. (1978). "Regulation of the stream of consciousness: toward a theory of ongoing thought". En: Schwartz, G. E. y Saphiro, D. (comps.). *Consciousness and selfregulation*. Vol. 2. Nueva York. Plenum, pp. 101-137.
88. Posner, M. I., Inhoff, A. W., Friedrich, F. J. y Cohen, A. (1987). "Isolating attentional systems: A cognitive-anatomical analysis". *Psychobiol.* 15: 107-121.
89. Rakover, S. S. (1992). "Outflanking the mind-body problem: scientific progress in the history of psychology". *J. Theory Soc. Behav.* 22: 145-174.
90. Ricœur, P. (1985). *Tiempo y narración. II. Configuración del tiempo en el relato de ficción*. Madrid. Ediciones Cristiandad.
91. Roeltgen, M. G. y Roeltgen, D. P. (1989). "Development of attention in normal children: a

- possible corpus callosum effect". *Devel. Neuropsychol.* 5: 127-139.
92. Rosenthal, D. (1991). "The independence of consciousness and sensory quality". En: Villanueva E. (comp.). *Consciousness*. Atascadero. Ridgeview, pp. 15-36.
 93. Rychlak, J. F. (1986). "The logic of consciousness". *Brit. J. Psychol.* 77: 257-267.
 94. Schleichert, H. (1985). "On the concept of unity of consciousness". *Synthese* 64: 411-420.
 95. Searle, J. (1990). "Consciousness, explanatory inversion and cognitive science". *Behav. Brain Sci.* 13: 585-642.
 96. Searle, J. (1991). "Consciousness, unconsciousness and intentionality". En: Villanueva, E. (comp.). *Consciousness*. Atascadero. Ridgeview, pp. 45-66.
 97. Shallice, T. (1972). "Dual functions of consciousness". *Psychol Rev.* 79: 383-393.
 98. Shallice, T. (1991). "Précis of From neuropsychology to mental structure". *Behav. Brain Sci.* 14: 429-469.
 99. Sieb, R. A. (1990). "A brain mechanism for attention". *Med. Hypoth.* 33: 145-153.
 100. Singer, J. L. y Kolligian, J. (1987). "Personality: developments in the study of private experience". *Ann. Rev. Psychol.* 38: 533-574.
 101. Smári, J. (1991). "Private self-consciousness: does it influence convergent and discriminant validity of self-reported anxiety and depression?" *Psychol. Reports* 68: 711-718.
 102. Smith, A. P. (1991). "Noise and aspects of attention". *Brit. J. Psychol.* 82: 313-324.
 103. Snyder, D. M. (1990). "On the relation between psychology and physics". *J. Mind Behav.* 11: 1-8.
 104. Sokolowski, R. (1992). "Parallelism in conscious experience". *Daedalus* 121: 87-103.
 105. Sperry, R. W. (1977). "Forebrain comisurotomy and conscious awareness". *J. Med. Philos.* 2: 101-126.
 106. Sperry, R. W. (1987). "Structure and significance of the consciousness revolution". *J. Mind Behav.* 8: 37-65.
 107. Stent, G. S. (1975). "Limits to the scientific understanding of man". *Science* 187: 1052-1057.
 108. Sutherland, S. (1989). *The Macmillan dictionary of psychology*. Macmillan.
 109. Tart, C. T. (1972). "States of consciousness and state-specific sciences". *Science* 176: 1203-1210.

110. Tinnin, L. (1989) "The anatomy of the ego". *Psychiatry* 52: 404-409.
111. Tulvig, E. (1987). "Multiple memory systems and consciousness". *Human Neurobiol.* 6: 67-80.
112. Umilta, C. (1991). "Attention in sport: further lines of research". *Int. J. Sport Psychol.* 22: 328-333.
113. Valdés, M. (1979). "Sentidos del término 'conciencia' y teoría de la identidad". En: Fernández-Guardiola, A. (comp.). *La Conciencia*. México. Trillas, pp. 21-33.
114. VanDusen, W. (1972). *The natural depth in man*. Nueva York. Harper & Row.
115. Villanueva, E. (1991). *Consciousness*. Atascadero. Ridgeview.
116. Velmans, M. (1990). "Consciousness, brain and the physical world". *Phil. Psychol.* 3: 77-99.
117. Velmans, M. (1991). "Is human information processing conscious?" *Behav. Brain. Sci.* 14: 651-668.
118. Weil, A. (1972). *The Natural Mind*. Boston. Houghton Mifflin.
119. Whitehead, A. N. (1920/1971). *Concept of Nature*. Cambridge University Press.
120. Wilson, T. D. (1991). "Consciousness: limited but consequential". *Behav. Brain Sci.* 14: 701.
121. Wittgenstein, L. (1918/1981). *Tractatus Logico-Philosophicus*. Madrid. Alianza Editorial, 5ª edición.
122. Wolf, F. A. (1985). "The quantum physics of consciousness: Towards a new psychology". *Integrat. Psychiat.* 3: 236-242.
123. Wulff, D. M. (1985). "Experimental introspection and religious experience: the Dorpat School of Religious Psychology". *J. Hist. Behav. Sci.* 21: 131-150.
124. Yuan, J. (1987). "The origin of consciousness by means of the leading role of the process of formation, accumulation, abstraction and generalization of conditioned connections". *J. Soc. Biol. Struct.* 10: 301-324.

XVI. LA EYACULACIÓN FEMENINA Y LAS BASES BIOLÓGICAS DE LA HOMOSEXUALIDAD

Dos temas actuales en el campo de la sexualidad humana

ALONSO FERNÁNDEZ-GUASTI Y GABRIELA RODRÍGUEZ-MANZO

EL PRESENTE capítulo tiene como interés fundamental revisar algunos aspectos recientes en el estudio de la sexualidad humana. El tema es amplio y ciertamente está formado por más de los dos aspectos que aquí consideraremos; sin embargo, aquí, el interés científico fundamental se ha enfocado al estudio de dos procesos de relevancia en la conducta sexual humana: la llamada *eyaculación femenina* y algunos aspectos biológicos que podrían subyacer a la orientación homosexual.

EYACULACIÓN FEMENINA

A pesar de que por décadas la sexualidad humana ha sido motivo de investigación, en el campo de la sexualidad femenina hay mucho todavía por aclarar. Dos temas en particular han suscitado gran controversia en los últimos tiempos: la *eyaculación femenina* y el punto “G”.

En este capítulo se hace una revisión de las evidencias aportadas por diferentes grupos de investigación que apoyan o desestiman la existencia de una zona erógena en la pared anterior de la vagina, conocida como el punto “G”, y de la expulsión de un líquido durante el orgasmo femenino, parcialmente homólogo al eyaculado masculino, así como la posible conexión entre ambos.

Se ha denominado *eyaculación femenina* a la expulsión, referida por muchas mujeres, de una cantidad notable de fluido en el momento del orgasmo. Este fenómeno no se presenta de manera regular en todas las mujeres, por lo que su existencia ha sido motivo de controversia. Este último hecho, aunado a la poca investigación de que ha sido objeto la sexualidad femenina, dio por resultado que la *eyaculación femenina* fuera considerada por mucho tiempo como un mito.

Las primeras referencias sobre la *eyaculación femenina* se remiten a Aristóteles, quien a partir de sus estudios concluye que las mujeres expulsan un fluido durante el orgasmo (55).

En la década de los treinta, algunos autores consideraron que dicho fluido era en realidad orina (29) y que, por lo tanto, el fenómeno no era más que una forma de incontinencia urinaria.

Desde finales del siglo XIX y principios del XX una serie de autores ha descrito la existencia de glándulas uretrales en las mujeres, localizadas en la porción distal de la uretra y que pudieran ser homólogas a la próstata masculina (31, 50, 51, 56, 86). Siguiendo los trabajos de Skene (87), quien identificó dos túbulos cuyos extremos superiores terminan en una serie de ramificaciones que ocasionalmente penetran las paredes musculares de la uretra, Evatt en 1911 (31) determinó que durante el desarrollo temprano del embrión se forman ductos dirigidos hacia la uretra. A pesar de no haber encontrado remanentes de una glándula de tipo prostático, este autor concluye que las glándulas periuretrales son el resultado de la oclusión de dichos ductos en el punto donde alguna vez se abrieron hacia la uretra. Posteriormente, Johnson (56) publicó que el homólogo de la próstata masculina en mujeres consiste de: *a)* glándulas uretrales localizadas de manera proximal al orificio del utrículo prostático, y *b)* glándulas del seno urogenital (glándulas de Skene) localizadas en la porción distal del orificio del utrículo prostático. El término *glándulas* o *ductos uretrales* se refiere a estructuras que aparecen de manera inconstante en mujeres y que drenan a glándulas de esa zona. Estos ductos, que han sido también llamados glándulas de Guérin y/o ductos de Schuller, actualmente son referidos en la bibliografía médica como glándulas de Skene (16, 46).

No fue sino hasta 1950 que Grafenberg, estudiando la pared anterior de la vagina, observó que de manera análoga a la uretra masculina, la uretra femenina parece estar rodeada de tejido eréctil del tipo de los cuerpos cavernosos presentes en el pene del hombre (41). En el curso de la estimulación sexual, la uretra femenina crece y se hincha ostensiblemente al final del orgasmo. Esta zona se conoce actualmente como la mancha de Grafenberg o punto “G”, en honor al autor que la describió. Asimismo, este autor reconoció la existencia de una relación entre el punto “G” y la expulsión orgásmica, en algunas mujeres, de grandes cantidades de un fluido transparente proveniente de la uretra, que no poseía las características de la orina. Concluyó, entonces, que el líquido era secretado por las glándulas intrauretrales (41).

Los datos de Grafenberg, sin embargo, no lograron llamar la atención de los sexólogos sino hasta hace relativamente poco tiempo, cuando el grupo de Beverly Whipple y colaboradores (2, 62, 78) redescubrieron su publicación. Estos autores describieron la presencia, en voluntarias, de una zona erógena localizada en la pared anterior de la vagina que responde a la estimulación táctil. De manera específica afirmaron lo siguiente: *a)* la zona erógena vaginal se circunscribe a un área en particular, la mancha de Grafenberg o punto “G”,

identificado en todas las mujeres examinadas; b) en respuesta a la estimulación táctil, el punto “G” aumenta su volumen y se percibe como un área firme de aproximadamente 2 x 1.5 cm. Esta estimulación provoca el orgasmo en muchas mujeres, c) la base anatómica del punto “G” es el tejido glandular periuretral (glándulas de Skene) al que se le denomina *próstata femenina*.

El grupo de Goldberg (37) trató de repetir los estudios de Addiego y colegas (2), localizando el punto “G” en cuatro de las 11 mujeres examinadas, pero aclara que no puede concluir la existencia de un área de tipo glandular. Por otro lado, Zwi Hoch en 1980 (48) no encontró ningún área o punto específico que presentara tumescencia en respuesta a la estimulación táctil en un grupo de pacientes que se quejaba de no alcanzar el orgasmo durante el coito, pero que llegaban a él por estimulación genital externa. En cambio, señala que toda la superficie de la pared vaginal es eróticamente sensible. Concluye que la pared anterior de la vagina, las estructuras adyacentes más profundas y el clítoris forman la rama sensorial del reflejo orgásmico femenino.

Recientemente, varios grupos de investigación se han ocupado del fenómeno de la *eyaculación femenina* y han contribuido a respaldar la posible existencia de una glándula femenina de tipo prostático (1, 2, 6, 17, 18, 78, 86, 99). En 1978, Sevely y Bennett (86), basados en una revisión de la bibliografía, concluyen que efectivamente algunas mujeres *eyaculan* y que la fuente de ese *eyaculado* es la *próstata femenina*, compuesta de una serie de glándulas y ductos que rodean la uretra femenina y que se originan a partir del mismo tejido embrionario que la próstata masculina. Esta idea ha sido respaldada por varios autores (1, 16, 44, 46).

Los resultados de investigaciones a lo largo de cinco décadas han propuesto al menos cuatro posibles fuentes de líquido que pudieran ser candidatos a formar el *eyaculado femenino*: la vejiga (29), las glándulas de Bartholin (93), la vagina (60, 69) y las glándulas uretrales, parauretrales, glándulas de Skene o próstata femenina (16, 19, 41, 46, 86).

Belzer en 1981 (16) refiere una serie de evidencias de tipo anecdótico que apoyan la idea de la existencia de una emisión de líquido en mujeres, asociada al orgasmo, cuyo origen no es la vejiga y que es seguida de un periodo refractario a la estimulación sexual, similar al que se presenta en el sexo masculino.

En 1981 Addiego y colaboradores (2) reportan el seguimiento sistemático de un caso de *eyaculación femenina* en el que pudo comprobarse la emisión

de un líquido proveniente del meato uretral, coincidente con un orgasmo, en respuesta a la estimulación digital de la mancha de Grafenberg. El análisis químico de orina y del líquido expulsado durante el orgasmo reveló, en este último, un contenido mayor de glucosa y de fosfatasa ácida prostática (PAP), una enzima característica del componente prostático del semen. Urea y creatinina, dos sustancias fácilmente identificables en la orina, se presentaron en concentraciones menores en el líquido orgásmico. Los autores sugieren, con base en el sitio de expulsión y la composición del líquido orgásmico, que se trata de una secreción de origen glandular, con una concentración mayor de PAP y glucosa y una concentración menor de urea y creatinina que la de la orina. La presencia de PAP sugiere que al menos parte de la secreción glandular se origina de tejido prostático. Concluyen que la *eyaculación femenina*, un homólogo parcial e infértil del eyaculado masculino, existe.

Con la publicación del libro, en 1982, *El punto G y otros descubrimientos recientes acerca de la sexualidad humana* (62) resurgió el tema de la *eyaculación femenina* y el punto “G”. Los autores del libro aseguran que la expulsión de un fluido, análogo al eyaculado masculino, se presenta en un número indeterminado de mujeres.

En 1990, Carol Anderson Darling y sus colegas (22) llevaron a cabo una investigación dirigida a verificar la existencia de la *eyaculación femenina*, así como a determinar los factores asociados a esta liberación de líquido. Entre estos factores se encuentran el área sensitiva identificada como la mancha de Grafenberg, la respuesta orgásmica y la satisfacción sexual. Para ello elaboraron un cuestionario que distribuyeron entre una muestra al azar de personal relacionado con el área de la salud (mujeres empleadas en las áreas de enfermería, terapia sexual y educación sexual), con el fin de asegurar que las entrevistadas tuvieran un cierto conocimiento de su anatomía que les permitiera identificar con mayor certeza las estructuras relacionadas con los componentes fisiológicos de la respuesta sexual. El cuestionario anónimo se les hizo llegar de manera impersonal, a través del correo.

Estos autores (22) encuentran que 39.5% de la población examinada informó haber experimentado *eyaculación* al momento del orgasmo, mientras que 60.5% restante afirmó no haberla experimentado nunca. El 82% de la población total creía en la posibilidad de que algunas mujeres *eyaculen*.

Por otro lado, 65.9% de las encuestadas afirmaron haber percibido un área de sensibilidad particular dentro de la vagina (el punto “G”) que, al ser estimulada, les provoca sensaciones placenteras. El 72.6% de las mujeres que percibieron el punto “G” sostuvo que su estimulación en la fase de excitación

sexual las llevaba al orgasmo. De la población que informó haber detectado esa área sensitiva, 78.7% había experimentado la *eyaculación* no necesariamente frente a la estimulación de esa zona, y 82.3% de las mujeres que experimentaban un orgasmo como resultado de la estimulación del punto “G” aseveraron haber *eyaculado*. Los datos sugieren que la población que percibe el área sensitiva y la respuesta orgásmica asociada a ella pareciera traslaparse con aquella que ha experimentado la *eyaculación*. A pesar de que la bibliografía ha asociado frecuentemente a la *eyaculación femenina* con la mancha de Grafenberg, los datos de esta encuesta indican que no todas las mujeres perciben esta relación. De hecho, a partir de las respuestas se desprende que hay confusión en relación con la fuente y la localización del *eyaculado*.

Pareciera que las mujeres que afirman haber *eyaculado* presentan una incidencia mayor de orgasmos en respuesta a la estimulación de dicha zona, aunque no todas aquellas que tienen una respuesta orgásmica de este tipo *eyaculan*. Resulta interesante que aquellas mujeres capaces de *eyacular* no notan diferencia en la satisfacción sexual obtenida con orgasmos acompañados de *eyaculación* y orgasmos sin ella. Se ha sugerido que las mujeres pueden ser capaces de sentir un orgasmo como resultado de la estimulación de la mancha de Grafenberg sin alcanzar la tumescencia completa de la vagina (46), pero que la tumescencia total es necesaria para poder experimentar una *eyaculación*. Este requerimiento de la tumescencia total pudiera ser la explicación de la irregularidad en la aparición de la *eyaculación*. Por lo tanto, si existe una relación directamente proporcional entre el grado de estimulación y el de tumescencia, es posible que todas las mujeres tengan la potencialidad de experimentar la *eyaculación*.

Existe un informe (78) en el que se establece una correlación entre la intensidad de las contracciones de los músculos pélvicos y la capacidad para *eyacular* de algunas mujeres. Con la ayuda de un miógrafo vaginal y uno uterino, las autoras encontraron que las mujeres *eyaculadoras* presentan contracciones del músculo pubococcígeo significativamente más intensas que las *no eyaculadoras* y lograron identificar la mancha de Grafenberg en todas las mujeres incluidas en el estudio, localizándola dentro de la vagina en la posición correspondiente a las 12 horas en 90% de ellas.

De manera interesante, en una revisión hecha por Price y Williams-Ashman (80), a principios de los años sesenta, se señala que se han encontrado *próstatas* bien desarrolladas en hembras de especies de al menos cuatro órdenes de mamíferos: insectívoros, quirópteros, roedores y lagomorfos. En algunas de estas especies sólo ciertos individuos la presentan.

Los datos indican que el desarrollo, la retención y la secreción del tejido *prostático femenino* varían considerablemente entre especies y entre individuos de una misma especie. Se ha demostrado que los andrógenos endógenos estimulan la secreción de la *próstata femenina* y que los andrógenos exógenos provocan el desarrollo y mantenimiento de la *próstata femenina* en especies que normalmente no la presentan. Las secreciones de esta glándula no han sido asociadas con una función determinada (80).

A partir de los datos incluidos en esta revisión, puede concluirse que una alta proporción de las mujeres posee un área erógena en la pared anterior de la vagina, que responde a la estimulación táctil. Sin embargo, algunos autores no identifican esta zona como circunscrita, ni logran observar la respuesta de tumescencia.

La existencia de las glándulas de Skene parece estar fuera de duda, no obstante, las evidencias hasta ahora aportadas, aunque todas fortalecen la idea, parecen insuficientes para considerarlas inequívocamente como un homólogo de la próstata masculina.

Por último, en relación con la existencia de una *eyaculación femenina*, podemos afirmar que efectivamente algunas mujeres emiten cantidades apreciables de un fluido durante el orgasmo, pero que definitivamente este fenómeno no es un elemento regular de la respuesta sexual femenina. No quedan claras, en cambio, ni la naturaleza, ni el origen de este fluido. Asimismo, todas las evidencias aportadas señalan que no existe relación entre la capacidad *eyaculadora* y el grado de placer obtenido. Resulta interesante la propuesta del grupo de Darling, en el sentido de asociar el grado de tumescencia alcanzado durante la estimulación sexual con la capacidad de *eyacular*. No obstante, se requiere de más estudios para sustentar esta hipótesis.

ALGUNOS ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA ORIENTACIÓN HOMOSEXUAL

Una de las características más sobresalientes de la conducta sexual humana es su diversidad. Así, es posible que no existan dos individuos con las mismas ideas acerca de quién o qué es sexualmente atractivo o cuáles son los mecanismos más apropiados para consumir esta atracción. Una manera de catalogar la sexualidad es de acuerdo con la orientación sexual. La orientación sexual se define como la dirección de los sentimientos o conductas sexuales hacia individuos del sexo opuesto (heterosexualidad), del mismo sexo (homosexualidad), o alguna combinación de ambos (bisexualidad) (65).

Por supuesto, y de manera desafortunada, los sentimientos no siempre coinciden con la conducta. Existen individuos cuyos sentimientos son enteramente homosexuales y, sin embargo, basados en convicciones religiosas, el deseo de complacer, o por otras causas, nunca los ponen en práctica. De manera similar, existen sujetos cuyos sentimientos sexuales están completamente orientados hacia el sexo opuesto y, no obstante, su actividad es casi o enteramente homosexual, ya sea porque esta actividad es su forma de vida o porque, como en el caso de los prisioneros, las parejas sexuales del sexo opuesto no son accesibles (15, 67, 75, 92).

Cabe aclarar que los términos *heterosexual*, *homosexual* y *bisexual* no proveen una descripción completa de la sexualidad. Dentro de estas tres categorías, los individuos difieren importantemente en las actividades que prefieren, así como en los papeles que deciden desempeñar. Estas diferencias son particularmente evidentes entre homosexuales masculinos y lesbianas. Algunos de los términos que se han utilizado para definir estas actividades son activo-pasivo, macho-afeminado, etc. Estas expresiones implican que, en general, en las parejas homosexuales los individuos prefieren desempeñar diferentes papeles genéricos, uno con preferencia por el papel típico de su sexo y el otro con el papel atípico. Incuestionablemente existe algo de cierto en esta dicotomía. Sin embargo, en general se considera como una sobresimplificación. Ciertamente existen muchos hombres homosexuales que son obviamente afeminados en su conducta general y que frecuentemente prefieren el papel receptivo en la relación anal, y existen otros, en contraste, que son puramente masculinos (en algunos casos incluso exageradamente) y que sólo toman la conducta insertiva en la relación anal (de hecho la mayor parte de estos hombres niegan que su conducta sea considerada homosexual). No obstante, el papel sexual de preferencia de ninguna manera predice la conducta general del individuo. Aún más importante resulta el hecho de que gran cantidad de homosexuales masculinos no tienen una preferencia marcada por uno u otro papel genitoerótico y, por ello, son capaces de intercambiar papeles sexuales aun con una misma pareja. Por último, no está de más mencionar que existen datos que indican que muchas prácticas homosexuales no involucran características típicamente “masculinas” o “femeninas” (15, 54, 65, 67, 68, 72, 75).

Una pregunta importante que ha surgido desde hace varias décadas se refiere a cuál es la distribución de la heterosexualidad, bisexualidad y homosexualidad en la población general. La respuesta a esta pregunta, aparentemente simple, ha encontrado una gran cantidad de dificultades tales como la selección de una muestra representativa de la población, la obtención

de respuestas verídicas y fidedignas, o la determinación de la orientación sexual con base en las respuestas obtenidas. El esfuerzo pionero y más conocido en este campo fue el realizado por Alfred Kinsey en los Estados Unidos en las décadas de los cuarenta y los cincuenta (59, 60). El grupo de Kinsey entrevistó a muchos miles de hombres y mujeres y les preguntó sobre varios aspectos de su vida sexual. El hallazgo más sobresaliente, de hecho sensacional para ese tiempo, fue la incidencia común de conducta homosexual: Kinsey calculó que 37% de la población masculina ha tenido al menos una relación homosexual que culminó con el orgasmo, en el periodo que abarca desde la adolescencia hasta la edad adulta, 10% es exclusivamente homosexual al menos por tres años consecutivos, y 4% es exclusivamente homosexual desde la adolescencia. Las cifras obtenidas en mujeres fueron un tanto menores: así, 13% de las mujeres reportan haber tenido una experiencia homosexual hasta el orgasmo después de la adolescencia y de 1 a 3% de las mujeres solteras y menos de 0.3% de las mujeres casadas resultaron puramente homosexuales. El espectro de orientación sexual propuesto por Kinsey abarca de la absoluta homosexualidad a la completa heterosexualidad. La mayoría de los individuos se localiza en las varias categorías intermedias.

Kinsey fue vehementemente atacado por las facciones conservadoras y religiosas de la sociedad, así como por otros científicos. El resultado principal de estos ataques consistió en prohibir la publicación de las estadísticas por él encontradas, con el argumento de que podrían influir sobre la elección de una vida sexual “convencional”. Bajo esta presión, la Fundación Rockefeller retiró el apoyo económico a Kinsey, lo que dio por resultado que la mayoría de sus datos nunca fueran publicados.

Los estudios de Kinsey contaban con algunos defectos. Aunque su grupo entrevistó a un gran número de individuos, su estrategia de muestreo fue algo arbitraria para los estándares actuales. Por ejemplo, en sus estadísticas se sobrestiman las cifras de personas que estuvieron en prisión, lo que trae como consecuencia un aumento significativo en el número de individuos bisexuales. Por otro lado, los encargados de realizar las entrevistas se ayudaron de preguntas clave tales como “¿Cuándo fue su primera experiencia homosexual?” en vez de preguntar “¿Ha tenido usted una experiencia homosexual?” (59, 60).

Desde los tiempos de Kinsey ha habido muchos otros intentos para determinar la orientación sexual en varios países. Algunos de estos estudios han usado técnicas de muestreo mucho más rigurosas y han revelado valores considerablemente más bajos en la prevalencia de homosexualidad en la población. No es claro, sin embargo, si estos valores se encuentran más

cercanos a la realidad o si reflejan una falla en la obtención de respuestas honestas de los entrevistados. En cualquier caso, pareciera que alrededor de 4 a 5% de la población masculina y entre 2 y 4% de la población femenina son predominantemente homosexuales por un periodo largo de sus vidas (15, 20, 21, 54, 68, 72, 101).

Mucho menos claros resultan los datos referentes a la incidencia de homosexualidad en diferentes países o culturas, o dentro de una misma cultura en diferentes épocas (20, 101). Ciertamente, estas variaciones podrían existir, pero lo que parece ser el factor de cambio más importante es la actitud de las personas frente a la homosexualidad. Esta diferencia de actitud influye de manera determinante en la aparente incidencia de la homosexualidad en diferentes lugares y tiempos. En México se han llevado a cabo varios estudios. Joseph M. Carrier realizó los estudios iniciales a mediados de la década de los setenta (21). A partir de sus datos, se estableció que la sociedad mexicana varía en su aproximación a la conducta homosexual encontrándose regiones con culturas particularmente tolerantes y otras con características homófobas (20). En particular, en la ciudad de México, en términos generales, existe una discriminación hacia los homosexuales pasivos y poco o ningún estigma hacia los homosexuales activos o que participan con el papel insertivo en las relaciones anales. Si bien la visión de Carrier es parcialmente cierta (21), a 40 años de sus estudios iniciales han disminuido las formas de discriminación. Sin embargo, todavía existen algunos elementos represivos en contra de las manifestaciones sociales, políticas e incluso culturales de organizaciones o individuos homosexuales en la ciudad de México.

BASES BIOLÓGICAS DE LA HOMOSEXUALIDAD

Considerar una fundamentación biológica para explicar la orientación sexual no es lo mismo que afirmar que la orientación sexual es innata o está genéticamente determinada (13, 40). Cabe recordar que se encuentra perfectamente establecido que todos nuestros procesos mentales tienen bases biológicas. A la fecha sabemos que la orientación sexual, así como el gusto por cierto tipo de música, o el recuerdo de las últimas vacaciones, están grabados en algunos sustratos químicos o morfológicos en el cerebro (104). Por otro lado, no cabe duda de que los factores sociales, en edades infantiles (76) o adultas (73), son esenciales para el establecimiento de la preferencia homosexual.

Uno de los pioneros en proponer que la orientación sexual podría tener una base biológica fue el abogado alemán Karl Heinrich Ulrichs (1825-1895), de quien Hubert Kennedy escribió una excelente biografía (57). En sus

escritos, Ulrichs plantea una posible explicación del desarrollo de la homosexualidad. Él argumenta que el cuerpo y la mente están programados para desarrollarse en líneas masculinas o femeninas, y que un individuo homosexual es aquel en quien el desarrollo corporal corresponde a un sexo mientras que el desarrollo mental es del otro. Ulrichs sostuvo su teoría con base en la aseveración de que él mismo, así como otros individuos homosexuales, tenían muchas características femeninas, además de su interés sexual por el género masculino.

La concepción de Ulrichs, aunque considerada a un nivel totalmente descriptivo, parece corresponder a lo que ahora llamamos *transexualidad*, más que a la enorme variedad de gustos y preferencias de los homosexuales, ya que la mayoría de estos individuos tienen una sólida identificación con su sexo anatómico.

A principios del siglo xx Havelock Ellis y Magnus Hirschfeld comienzan un estudio objetivo de la orientación sexual. Sorprendentemente para la época, sobre la base de sus observaciones, estos autores concluyeron que tanto la homosexualidad como la heterosexualidad son aspectos igualmente normales de la naturaleza humana. Aún más, propusieron que ambos aspectos se establecían por mecanismos intrínsecos durante etapas tempranas del desarrollo del individuo. A pesar de su extrema importancia, las contribuciones de Ellis y Hirschfeld se vieron oscurecidas por los trabajos de Sigmund Freud.

En las etapas tempranas de su carrera, Freud estaba relativamente abierto a la idea de que procesos intrínsecos asociados al desarrollo podrían desempeñar un papel importante en el establecimiento de la orientación sexual de los individuos. Más tarde, sin embargo, propuso que la homosexualidad masculina era el resultado de una falla en el rompimiento natural del intenso nexo sexual formado entre el niño y su madre; como consecuencia, el niño se identifica con ella y busca restablecer (esta vez tomando su papel) la relación existente entre ellos. Las causas que podrían subyacer a esta falla en la separación, de acuerdo con Freud, podrían ser la estrecha relación que la madre ha desarrollado con el niño, la hostilidad, debilidad o ausencia del padre, los celos de los hermanos u otros factores. Freud señaló incluso que las relaciones sexuales anales (una práctica común, pero de ninguna manera universal entre homosexuales masculinos) confirmaban esta falla en la separación ya que, de acuerdo con sus propuestas, todos los niños pasan por una fase anal antes de que la sexualidad se centre en los genitales. Respecto a la homosexualidad en mujeres, Freud expuso una imagen en espejo a aquella propuesta para explicar la homosexualidad

masculina (33).

A pesar de que Freud negó esta aseveración en algunos de sus escritos (34) no hay duda de que entendía la heterosexualidad como la condición normal y a la homosexualidad como un estado patológico en el que se detiene la evolución sexual normal causada fundamentalmente por errores en la conducta parental. Esta actitud fue defendida incluso más vehementemente por sus seguidores e invadió los campos de la psiquiatría y la psicología, eclipsando por completo la influencia de Ellis, Hirschfeld y otros. Por supuesto, pensar en la homosexualidad como una enfermedad puede considerarse un avance sobre pensar en ella como un crimen o un pecado. Pero, bajo el espíritu del optimismo médico que caracterizó al siglo xx, la enfermedad implica cura y con esas bases miles de homosexuales masculinos han sido sujetos al psicoanálisis, castración, trasplantes testiculares, tratamientos hormonales, terapia de choques eléctricos e incluso cirugías cerebrales, como intentos para curarlos de su desafortunada condición. Ninguno de estos tratamientos ha producido resultados positivos y sí ha causado daños físicos y psicológicos que podrían contarse entre los atropellos más serios de la profesión médica (65). Aún más, cabe recalcar que los padres de individuos homosexuales también pueden incluirse como víctimas del freudianismo: la atribución de la homosexualidad a la conducta parental, en el contexto de una sociedad generalmente homófoba, ha sido equivalente a responsabilizarlos de una culpa innecesaria.

Parecería claro, sin embargo, que la mayoría de los homosexuales masculinos efectivamente tienden a pensar en su padre como una persona hostil y distante, mientras que refieren una cercanía particular con su madre. El psicoanalista Richard Isay señaló, en 1989 (54), que Sigmund Freud pudo haber confundido causa y efecto en esta observación. En otras palabras, es muy posible que los niños prehomosexuales ya muestren algunas conductas que evoquen reacciones negativas del padre y positivas de la madre. En defensa de esta interpretación podrían citarse los estudios transculturales del sociólogo Frederick Whitman (101), quien ha informado que en países como Brasil, donde la mayoría de la población es relativamente tolerante a la homosexualidad, los individuos homosexuales tienden a recordar las relaciones con su padre como mucho menos distantes y hostiles que aquellos individuos homosexuales que se han desarrollado en sociedades relativamente homófobas, como los Estados Unidos y México (21).

Un hallazgo interesante en los últimos años es el que se refiere a la propuesta de Richard Pillard y Michel Bailey, quienes señalan que la homosexualidad se presenta como un rasgo familiar (10, 79). Muchos

homosexuales masculinos (9) o lesbianas (11) tienen al menos un hermano o una hermana o algún pariente cercano que es homosexual. De acuerdo con datos estadísticos, queda claro que el hecho de tener un hermano homosexual incrementa significativamente las posibilidades de ser homosexual. Alrededor de 25% de todos los hermanos de homosexuales son también homosexuales, mientras que en la población general el índice de homosexualidad masculina es, como se mencionó previamente, de alrededor de 5%. Los estudios en mujeres son menos extensos, pero se cree que cerca de 15% de las hermanas de lesbianas son también lesbianas. Esta cifra se encuentra por arriba de la incidencia en la población general. De manera muy interesante, recientemente ha sido propuesto que la mayor incidencia de parientes con características homosexuales son primos o tíos provenientes de la matrilinea del individuo homosexual masculino (45). Estos hallazgos sugieren que alguna información contenida en el cromosoma X (el que invariablemente se hereda de la madre) podría contener alguna información que predisponga a una orientación homosexual (*vide infra*).

Los estudios familiares, sin embargo, no distinguen entre los factores intrínsecos (por ejemplo, genéticos) y la influencia ambiental (sobre todo del entorno familiar) en el desarrollo de la homosexualidad. Así, podría suponerse que si el círculo familiar presenta las características que favorecen el desarrollo de un hijo homosexual, es muy posible que influyan en otro produciendo efectos similares. Con el objeto de discernir entre las determinantes intrínsecas y ambientales, se han realizado estudios en hermanos gemelos (100). La prueba más directa que habla en favor de una participación importante de un componente innato proviene de los estudios en gemelos, particularmente la comparación entre gemelos idénticos o monocigóticos, quienes comparten exactamente los mismos genes, y gemelos dicigóticos, quienes genéticamente no están más relacionados que los hermanos no-gemelos. En este sentido, ha sido informado que tener un gemelo monocigótico homosexual incrementa la probabilidad de ser homosexual hasta en 50 a 65%, mientras que tener un gemelo dicigótico homosexual incrementa esta posibilidad en 25 a 30% (9, 100). En un estudio similar, realizado en lesbianas, Bailey y Banishay (11) informaron que 40% de las gemelas monocigóticas de mujeres lesbianas eran también lesbianas, mientras que sólo 16% de las hermanas dicigóticas lesbianas también tenían esta orientación sexual.

Si bien esta serie de evidencias apuntan hacia un componente intrínseco importante en el establecimiento de la orientación homosexual, el mejor modelo disponible para distinguir entre factores innatos y factores

ambientales es el caso de gemelos idénticos que han sido separados al nacimiento y que han crecido de manera independiente. Desafortunadamente, estos gemelos son difíciles de encontrar y de estudiar, amén de contar con la característica de que al menos uno de ellos sea homosexual. Thomas Bouchard y sus colegas (27) han estudiado a lo largo de muchos años gemelos monocigóticos que han crecido separados; identificaron dos casos de gemelos idénticos separados al nacer en donde uno tenía orientación homosexual. En un caso, el otro gemelo también confesó ser homosexual, mientras que, en el otro, el gemelo se consideraba heterosexual a pesar de, en el pasado, haber sostenido una relación homosexual por tres años consecutivos. Debe tenerse en mente que factores no genéticos pueden operar también antes del nacimiento. Por ejemplo, aun algunos gemelos idénticos no comparten exactamente el mismo lecho prenatal, por lo que el flujo sanguíneo en un gemelo puede ser mucho mejor que en el otro y, por ello, darse diferencias en los pesos al nacer.

A pesar de que la mayoría de los individuos no son conscientes de su orientación sexual hasta la pubertad, existen algunas características que de alguna manera pueden ser predictivas de la orientación homosexual siendo adultos. En general, esta idea podría resumirse diciendo que los niños que se desarrollan como heterosexuales tienden a tener una niñez típica en términos sexuales, mientras que los niños que se desarrollan como homosexuales o lesbianas tienden a tener una niñez atípica (12, 14). Así, los niños varones que son *delicados*, a quienes desagradan los juegos rudos o los deportes, y que prefieren leer y en general jugar en interiores, es más posible que se desarrollen con una orientación homosexual (105). Aún más, los niños varones que exhiben sobre las características antes mencionadas algunas tales como preferir la compañía de las niñas, los juegos de muñecas, o vestirse de mujer, tienen una probabilidad mayor de desarrollarse con una orientación homosexual (98, 105). Estas conclusiones no sólo provienen de los recuerdos relatados por homosexuales masculinos, sino de estudios prospectivos, especialmente aquellos conducidos por el psiquiatra Richard Green. De acuerdo con estos estudios, los niños particularmente delicados seguidos en su estudio hasta la edad adulta llegan a desarrollarse como individuos homosexuales o bisexuales (43). Para este autor, al parecer algunas características de la orientación sexual adulta son reconocibles dentro de los dos primeros años de vida (42).

Por supuesto, aparecen evidencias de la expresión de conducta sexual en niños, explícitamente conducta sexual y no conductas tales como “chuparse el dedo”, que, de acuerdo con algunos psicólogos freudianos, pueden tener

implicaciones sexuales. Algunos informes indican excitación sexual en niños frente a estímulos visuales o táctiles, e incluso “juegos” sexuales con penetraciones anales entre niños o entre niños y adultos. No obstante, hay una gran variabilidad en este tipo de respuestas antes de la pubertad o, por lo menos, en la medida en que son recordadas en la edad adulta. Sin embargo, es de llamar la atención cuán cerca se encuentra la expresión de la conducta sexual en niños, cuando existe, de lo que será su expresión en la edad adulta. De esta manera, algunos detalles de la sexualidad infantil con mucha frecuencia son predictivos de las conductas que se presentarán en la edad adulta (14, 42, 43).

Una vez adultos, los individuos homosexuales y heterosexuales difieren en otras características además de con quién desean tener relaciones sexuales. Algunas de estas diferencias sugieren la idea de que los cerebros de individuos homosexuales se desarrollan de una manera atípica, como fue inicialmente propuesto por Ulrichs. Otras diferencias, por supuesto, podrían reflejar las condiciones de vida tan diversas que rodean a los individuos homosexuales y heterosexuales. Ha sido descrito (53, 58, 103) que los individuos heterosexuales del sexo masculino tienden, en promedio, a obtener registros mayores que las mujeres heterosexuales en ciertas pruebas de habilidad espacial y menores en algunas de habilidad verbal. Varios estudios han comparado el desempeño de individuos masculinos homosexuales y heterosexuales en estas pruebas (36, 83). Los resultados revelan que los individuos homosexuales tienden a mostrar los mismos promedios de respuesta, en las pruebas de orientación espacial, que los obtenidos por las mujeres heterosexuales. De manera similar, los sujetos homosexuales tienden a tener habilidades verbales cercanas a aquellas que muestran las mujeres heterosexuales, aunque respecto de este hallazgo existe todavía controversia.

Otra característica relevante se refiere a la habilidad en el uso de la mano izquierda sobre la derecha. Este atributo parece estar asociado con funciones de lateralización cerebral. La tendencia general entre hombres y mujeres heterosexuales es, por supuesto, el uso preferencial de la mano derecha, es decir, la mayoría de la población es diestra. Además, para realizar tareas que requieran de ambas manos, la mano izquierda, por lo general, desempeña la tarea más simple, posiblemente la tarea estabilizadora (por ejemplo, es la mano izquierda la que en general se encarga de sostener el frasco mientras que la derecha desenrosca la tapa). Cheryl McCormick y sus colegas (70, 71) han informado que ambos, homosexuales masculinos y lesbianas, son menos consistentemente diestros. En esta población existe una incidencia más alta de individuos zurdos y todavía una mayor de sujetos ambidiestros. Esta

diferencia muy posiblemente no sea el resultado de una influencia educacional ya que en la escritura (la tarea que se encuentra más influenciada culturalmente) se encuentran menores diferencias entre poblaciones homosexuales y heterosexuales. La tendencia de los individuos homosexuales a usar indistintamente la mano izquierda sobre la derecha sugiere que su función cerebral se encuentra menos lateralizada (66). Existe, de hecho, alguna prueba que indica que las funciones cerebrales de individuos homosexuales se encuentran distribuidas más simétricamente entre ambos hemisferios cerebrales, en comparación con individuos heterosexuales (66). Al parecer, las hormonas esteroides, por su efecto organizacional sobre el sistema nervioso central, tienen una acción importante para promover esta falta de lateralización. Así, estudios en animales han mostrado que las modificaciones en los niveles de hormonas esteroides en periodos críticos del desarrollo pueden afectar la conducta sexual de los individuos siendo adultos (94). Por otro lado, parece claro que existe un incremento en los niveles de andrógenos en ciertas etapas del desarrollo que disminuyen la capacidad de lateralización en animales de laboratorio. Estas observaciones llevan a la conclusión de que las hormonas esteroides están implicadas tanto en el establecimiento de la orientación sexual como en procesos de lateralización cerebral. Sin embargo, respecto de estos últimos, se esperaría que los esteroides produjeran efectos inversos en individuos homosexuales masculinos y lesbianas. McCormick y sus colaboradores han sugerido que el desarrollo de actividades con la mano izquierda se debe a niveles inusualmente altos de andrógenos en fetos femeninos, pero inusualmente bajos en fetos masculinos (71). A pesar de que esta parte de la teoría explica los resultados, aún aparece como una hipótesis controvertida.

De manera natural, las características diferenciales entre homosexuales y heterosexuales que más interesan a la población en general se refieren a aquellas que tienen que ver con la vida social o laboral de los individuos. Estas características no han sido objeto de estudios científicos sistemáticos; sin embargo, algunas encuestas han mostrado que los trabajos que requieren actividad directriz y organizacional, o trabajos que implican habilidades mecánicas o en las áreas de transporte o manejo de electricidad, así como aquellas labores que necesitan trabajo físico importante, parecen particularmente atractivos a un grupo específico de lesbianas. En contraste, los trabajos que requieren actividad creativa tales como el diseño (particularmente de modas o florales), la escritura, la danza o el teatro, son particularmente atractivos a algunos homosexuales masculinos. Sin embargo, más allá de estos subgrupos de la población homosexual, existe un gran número de individuos homosexuales que ocupa frecuentemente, de una forma

no tan evidente, los mismos nichos laborales que son ocupados por hombres o mujeres heterosexuales. Además, debemos considerar que una experiencia única en la vida de los sujetos homosexuales la constituye el hecho de descubrir su sexualidad diferente y aceptarla, la mayor parte de las veces en contra de enormes presiones familiares, escolares y, en general, sociales. Esta experiencia de aceptación propia frente a un mundo adverso ha afectado profundamente la mente de los homosexuales produciendo rasgos particulares, tales como falta de creencia en la autoridad, aunada a una inusual habilidad para despertar simpatía en otros individuos.

Sin embargo, la pregunta referente a las posibles diferencias en estructuras anatómicas o sustancias químicas entre cerebros de individuos homosexuales y heterosexuales sigue vigente. Desde mediados de la década de los sesenta se estableció que el área preóptica media (APOM) es el sitio neural que regula la actividad sexual masculina en varios grupos de animales, incluyendo a los primates (32, 63, 77). Esta región contiene al menos cuatro grupos neuronales, llamados núcleos intersticiales del hipotálamo anterior. Uno de estos núcleos (denominado INAH 3 [*interstitial nucleus of the anterior hypothalamus*]) es en promedio más grande en hombres que en mujeres. De acuerdo con los datos de Simon LeVay (64), pero en contraste con otros autores (3, 89), los otros núcleos o no muestran diferencias sexuales (como es el caso de los núcleos INAH 1 y 4) o muestran algunas diferencias sexuales sutiles relacionadas con la edad. En el estudio realizado en 1991, LeVay (64) informó de diferencias entre los cerebros pertenecientes a individuos homosexuales que fallecieron víctimas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y aquéllos de individuos heterosexuales que también fallecieron a causa de esta enfermedad o por alguna otra causa. Además, LeVay obtuvo cerebros de mujeres que, dada la baja incidencia de lesbianismo y debido a la falta de información en los registros hospitalarios, presumiblemente eran heterosexuales. De manera interesante cabe hacer notar que, actualmente, en los registros hospitalarios se anota la orientación sexual del varón mientras que se omite la de la mujer.

Después del análisis neuroanatómico cuidadoso, LeVay (64) obtuvo dos resultados importantes: el primero indica que el INAH 3 es, en promedio, de dos a tres veces mayor en los individuos masculinos heterosexuales (independientemente de la causa de su muerte) al ser comparados con los de las mujeres. Este hallazgo confirmó los estudios pioneros del grupo de Swaab (49, 89) y los de Laura Allen y colaboradores (3), quienes habían informado de diferencias en éste y en otros núcleos hipotalámicos tales como los INAH 1 y 2. En segundo término, LeVay (64) demostró que el tamaño del INAH 3 en los

individuos homosexuales masculinos es, en promedio, similar a aquel que se encuentra en las mujeres y por lo tanto de dos a tres veces menor del observado en los hombres heterosexuales.

Estos descubrimientos sugieren que los hombres homosexuales y heterosexuales podrían diferir en los mecanismos neurales que regulan la conducta sexual masculina. A pesar de que los resultados sólo muestran el tamaño del núcleo y no el número de neuronas, LeVay (64) ha sugerido que existen menos neuronas en el INAH 3 de individuos homosexuales masculinos (y mujeres) que en hombres heterosexuales. Si bien el estudio de LeVay es muy interesante, existe un punto de controversia referente al hecho de que la mayor parte de los cerebros de los individuos homosexuales provenían de pacientes víctimas del sida. Este hecho despierta la pregunta de si la enfermedad, y no la orientación sexual, es la responsable de la disminución en el tamaño del núcleo cerebral. En contra de esta suposición, LeVay (65) expone una serie de argumentos: en primer lugar, indica que los cerebros de hombres heterosexuales que también fallecieron de sida mostraron un tamaño del núcleo de dos a tres veces mayor al tamaño observado en los individuos homosexuales; segundo, ninguno de los otros tres grupos de núcleos estudiados (INAH 1, 2 y 4) mostró diferencias entre los hombres homosexuales y heterosexuales, sugiriendo que el virus que provoca el sida no había inducido una degeneración neuronal generalizada e inespecífica; tercero, no existió correlación entre la duración de la enfermedad de los pacientes o las complicaciones que causaron el deceso y el tamaño del INAH 3; cuarto, no se encontraron procesos inflamatorios, o algunas otras señales de muerte y degeneración neuronal en el grupo de individuos homosexuales, y quinto: datos recientes muestran que en un grupo de sujetos homosexuales que fallecieron víctimas de otras causas diferentes del sida se observó la ya informada reducción en el tamaño del INAH 3.

Otros grupos de investigadores también han señalado la existencia de diferencias cerebrales entre hombres homosexuales y heterosexuales. Los hallazgos de Allen y Gorski (4) han mostrado diferencias en el tamaño de la comisura anterior. Como podrá recordarse, la comisura anterior es un haz que conecta ambos hemisferios cerebrales y que es en general mayor en mujeres que en hombres. Los datos de Allen y Gorski también han revelado que la mencionada comisura anterior es mayor en hombres homosexuales que en heterosexuales (5). De hecho, han informado que el tamaño de la comisura anterior en homosexuales masculinos es incluso mayor a aquél encontrado en mujeres. Este hallazgo aparece extraordinariamente interesante, ya que refuerza la noción de que los cerebros de individuos homosexuales difieren de

los de heterosexuales. Además, este informe está relacionado con algunas de las funciones cognitivas descritas anteriormente, tales como el menor grado de lateralización en hombres homosexuales que en heterosexuales (66). Por último, este interesante descubrimiento cobra particular relevancia con el hecho de que una estructura cerebral que no está relacionada con la expresión de la conducta sexual sea diferente entre individuos con una orientación sexual diversa y además sugiere que estas diferencias en tamaño están determinadas en etapas tempranas del desarrollo, ya sea por influencias hormonales o como resultado de las particularidades de los hemisferios que interconecta dicha estructura.

Otro hallazgo interesante en esta dirección fue informado por Swaab, Gooren y Hofman en 1992 (91). Estos autores estudiaron los tamaños del núcleo sexual dimórfico (*sexual dimorphic nucleus* [SDN] o INAH 1) y del núcleo supraquiasmático. En relación con el primero, encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres heterosexuales (el SDN es dos veces mayor en hombres que en mujeres), pero no encontraron diferencias ni en el tamaño del núcleo, ni en el número de células de este núcleo entre hombres heterosexuales y homosexuales. De manera particularmente interesante aparece el informe de estos autores, indicando que el núcleo supraquiasmático (*suprachiasmatic nucleus* [SCN]) contiene 2.1 veces más células en individuos homosexuales masculinos que en heterosexuales. Estas diferencias, al parecer, no se deben a procesos de diferenciación sexual, ya que el tamaño de este núcleo no difiere genéricamente entre individuos heterosexuales. Este hecho sugeriría una diferencia específica en áreas cerebrales que podría influir en la determinación de la orientación homosexual, más que cambios inespecíficos que evitaran la diferenciación sexual masculina. Cabe recordar que en los mamíferos, la diferenciación sexual del cerebro es hormono-dependiente: en ausencia de andrógenos se produce un cerebro con características femeninas (23, 64). En otras palabras, los hallazgos del grupo de Swaab (91) indican que los cerebros de individuos homosexuales tienen características *sui generis* que los hacen diferentes de los cerebros de individuos heterosexuales y, muy importante, de los cerebros de sujetos femeninos. El hecho de que los individuos homosexuales cuenten con un número mayor de células en el SCN propone varias ideas: una se refiere al hecho de que parece improbable que la expresión de una conducta homosexual sea la causante de un incremento en el número de neuronas de esta área; con estas bases, entonces, es posible que el incremento en el número de estas neuronas sea causa y no efecto de la expresión de la conducta homosexual, lo que nos conduce a pensar en procesos que tienen lugar en etapas tempranas del desarrollo. Ha sido

observado que el SCN sufre un crecimiento significativo (a los niveles detectados en hombres homosexuales) entre los 13 a 16 meses de la vida posnatal de todo individuo (90), después del cual se reduce al tamaño observado en sujetos heterosexuales. Con esta evidencia se ha propuesto que algunos mecanismos de degeneración neuronal, que operan en personas con orientación heterosexual, no lo hacen en individuos homosexuales. El posible papel que desempeñan las hormonas esteroides, así como las causas que subyacen a esta falta de degeneración neuronal, aparecen como hipótesis que deberán estudiarse en un futuro próximo.

Uno de los científicos más controvertidos por sus hipótesis acerca de la expresión de la orientación sexual, con base en la interacción entre hormonas sexuales y cerebro, es el endocrinólogo alemán Günther Dörner. Este investigador ha encontrado evidencia de que existe una respuesta diferencial a la inyección de estrógenos entre hombres homosexuales y heterosexuales (23, 24). Está bien establecido que las hembras de varias especies de mamíferos responden a una inyección de estrógenos con la liberación de hormona luteinizante de la hipófisis anterior, mientras que los machos carecen de esta respuesta. Estas diferencias (entre hembras y machos) están basadas en desigualdades funcionales en una parte del hipotálamo que regula la función hipofisiaria. De acuerdo con Dörner, los sujetos homosexuales masculinos responden frente a una inyección de estrógenos, con una secreción de hormona luteinizante similar a la que ocurre en las mujeres, mientras que los individuos heterosexuales no presentan esta respuesta. A las diferencias mencionadas parece subyacer el hecho de que los individuos homosexuales se encontraron expuestos a niveles extraordinariamente bajos de andrógenos durante un periodo crítico de diferenciación sexual. Como resultado, algunos circuitos neuronales hipotalámicos mantuvieron su dirección de diferenciación femenina. Cabe señalar, sin embargo, que mientras algunos investigadores han verificado estas observaciones (28, 35), otros no (47) o sus hallazgos han sido interpretados con base en otras características diferentes de la orientación sexual (38, 39).

Las causas que podrían producir el déficit en la secreción de andrógenos en periodos prenatales son varias y, de hecho, es el punto esencial y más débil en la hipótesis de Dörner. Según este autor, el estrés maternal podría ser una clave esencial en la etiología de la homosexualidad masculina. Ha sido descrito (7, 82, 95, 96) que las ratas embarazadas sujetas a altos niveles de estrés producen crías masculinas que, siendo adultas, muestran niveles inusualmente bajos de conducta sexual masculina y, de manera menos consistente, conductas sexuales típicamente femeninas. Desde la perspectiva

en humanos, Dörner aporta un par de evidencias interesantes: la primera se refiere a informes que indican mayor incidencia de homosexualidad entre hombres nacidos durante épocas particularmente estresantes como periodos de guerra o de posguerra (25); en segundo lugar, describe mayor incidencia de informes estresantes durante los embarazos de los niños que posteriormente se desarrollaron como individuos homosexuales que de aquellos que lo hicieron como heterosexuales (26). Una vez más, parece haber controversia respecto de estos resultados, ya que han sido confirmados por algunos autores (30) y no por otros (8, 85). Otro factor propuesto para explicar la reducción en los niveles de andrógenos es el abuso de drogas o fármacos durante el embarazo (88).

A pesar de que no existen evidencias suficientes, con base en los estudios de gemelos idénticos o monocigóticos podría sugerirse que existen algunos genes que predisponen una orientación homosexual (100). Como se mencionó previamente, Dean H. Hamer y sus colaboradoras (45) han encontrado que un individuo homosexual tiene una probabilidad mayor de tener parientes homosexuales por la matrilinea y no por la patrilinea. Esta observación implica que, al menos en un grupo de homosexuales, esta preferencia sexual se podría transmitir por el cromosoma X, invariablemente heredado de la madre. Con estas bases, este grupo de investigadoras concluyó que sería posible que algún material genético contenido en este cromosoma pudiera colaborar a establecer la orientación homosexual. Para analizar esta hipótesis, Hamer estudió 40 pares de hermanos varones homosexuales a los que realizó una prueba de marcadores genéticos. La idea del análisis es simple: si la homosexualidad de los hermanos se debía al hecho de haber heredado un gen o una secuencia de bases particulares localizadas en el cromosoma X, ésta debía aparecer en ambos hermanos. Después del análisis con marcadores genéticos, Hamer y colaboradoras establecieron que de los 40 pares de hermanos, 33 pares compartían una secuencia particular de cinco marcadores localizada al final del brazo largo del cromosoma X, en una región llamada Xq28. Este estudio no pretende de ninguna manera identificar como única causa de la orientación homosexual la presencia de esta secuencia específica. Muy posiblemente esta secuencia sea sólo una de las varias causas biológicas que subyazcan a la preferencia homosexual. Otros factores, incluyendo los ambientales, podrían afectar la expresión de esta secuencia genética. Por supuesto, a raíz de este descubrimiento surgen muchas preguntas cuyas respuestas se espera encontrar en un futuro no lejano: ¿cuáles son las características químicas y funcionales de la(s) proteína(s) que origina(n) esta secuencia? ¿Cuál es la explicación de la ausencia de esta secuencia en siete de los 40 pares de hermanos homosexuales elegidos? ¿Cuál es la relación entre

la variabilidad de las conductas homosexuales *versus* la caracterización de una secuencia específica? ¿Existen secuencias genéticas similares en lesbianas?, etc. Un punto importante en apoyo de esta sugerencia consiste en el hecho bien establecido que señala que los individuos que padecen el síndrome de Klinefelter (multisomía del cromosoma X) tienen una probabilidad mayor de tener una orientación homosexual (74, 84). Por supuesto, este síndrome implica una serie de alteraciones tales como deficiencias en pruebas de inteligencia, hipogonadismo, etc., las que en un momento dado podrían también influir en la expresión de la orientación homosexual.

A pesar de lo aventurado que parecería hablar de un grupo de “genes de la homosexualidad”, valdría la pena preguntarse cuál podría ser el significado biológico de la expresión de estos genes y por qué se han perpetrado a lo largo de la evolución de la especie. Un grupo importante de sociobiólogos, incluidos Hutchinson (52), Wilson (102), Ruse (81), Kirsch y Rodman (61), Weinrich (97) y otros, han especulado sobre esta interesante cuestión. Desde los descubrimientos de Charles Darwin, nos queda claro que los procesos evolutivos tienden a descartar aquellos genes que repercuten en una actividad no procreativa. Sobre estas bases se esperaría que la población homosexual tendiera a desaparecer.

Una posibilidad para explicar la permanencia de la orientación homosexual en la población, desde un punto de vista sociobiológico, sería que a lo largo de la evolución de la especie las presiones sociales hayan forzado a los hombres y a las mujeres a procrear independientemente de su orientación sexual. En este caso, los “genes homosexuales” podrían mantenerse además por otras razones que trajeran consigo algunas características ventajosas, tales como el incremento en la habilidad verbal, o quizá porque la conducta homosexual le confiera algún beneficio al individuo, tal como la promoción de la cooperación con beneficios mutuos entre sujetos del mismo sexo. Esta explicación parece poco probable. Efectivamente, existen informes de sociedades muy antiguas que revelan que la conducta homosexual está asociada con un decremento en la reproducción. Por otro lado, dado que la conducta sexual es una de las funciones sobre las que la selección natural ejerce mayor presión, es improbable que la falta de atracción hacia el sexo opuesto pueda ser suficientemente compensada por fuerzas enteramente sociales.

También ha sido propuesta la selección de clan como una posible explicación que favorezca la permanencia de estos genes dentro de una población. De acuerdo con esta hipótesis, los genes de la homosexualidad

reducirían la capacidad reproductiva del individuo portador, pero causarían que este individuo promoviera el éxito reproductivo de sus parientes más cercanos. Como ejemplo concreto, pensemos en un hombre que hipotéticamente pudiera haber sido padre de dos niños, pero dada su condición homosexual es padre de ninguno. Si este hombre promueve los intereses reproductivos de sus hermanos, al extremo de que ellos de manera exitosa críen cuatro niños más de los que normalmente hubieran desarrollado, sus genes tendrían el mismo éxito reproductivo que si él hubiera tenido dos niños propios, ya que los hijos de sus hermanos están sólo relacionados en 50% con él, en comparación con los posibles propios. En el caso de que el hombre homosexual tenga algún éxito reproductivo directo (por haber sido padre de un niño) entonces, por supuesto, él sólo tiene que ayudar a sus hermanos a producir dos niños más para que su condición homosexual haya, al menos, resultado biológicamente neutral. Según esta teoría, no es realmente difícil pensar en las posibilidades de un hombre homosexual para ayudar a sus hermanos a criar exitosamente niños adicionales; implica, entre otras cosas, que los individuos homosexuales deben invertir una gran cantidad de tiempo y esfuerzo cuidando a sus sobrinos. A la fecha, no existe apoyo experimental en este sentido. Además, el mayor problema con esta teoría es que no se ocupa de la homosexualidad como tal, sino que simplemente se refiere a la carencia de heterosexualidad.

En la misma vertiente, otra teoría propuesta con los mismos fines es la llamada *teoría de la célula enferma*. La anemia falciforme es una enfermedad que se caracteriza por ser genéticamente recesiva: sólo se presenta en individuos que son homocigotos (en ambos cromosomas se presenta el gen anormal); para el gen que hace a los eritrocitos (glóbulos rojos) defectuosos. Estos individuos no son seleccionados, pues mueren al nacer. Los sujetos heterocigotos (con un gen anormal y otro normal) no sufren de la enfermedad y son resistentes a la malaria. En zonas donde la malaria es endémica, esta ventaja (observable sólo en los individuos heterocigotos) es suficiente para mantener al gen en la población. Esta misma idea se ha propuesto para los *genes de la homosexualidad*; es decir, que los genes de esta orientación sexual se preservan en la población debido a que los individuos heterocigotos para el gen, además de no ser homosexuales, tienen alguna ventaja que incrementa su éxito reproductivo. Esta teoría, sin embargo, carece de bases experimentales o de observación que explique las ventajas adaptativas de los individuos heterocigotos.

Otra teoría propone que los individuos homosexuales efectivamente son un fracaso reproductivo, por lo que tienden a ser eliminados de la población.

Sin embargo, en contraste con los estudios de Hamer y colaboradoras (45), esta teoría propone que los genes que producen la homosexualidad no son una secuencia específica de bases. Además, la teoría implica que estos genes se encuentran en una zona del genoma de alto recambio que permite su conservación. Esta teoría, hasta el momento, carece de bases experimentales.

Para resumir, podría decirse que los factores que determinan que una persona sea homosexual, heterosexual o bisexual son muchos y la mayoría aún no ha sido identificada. Sin embargo, en el presente parecen existir suficientes evidencias para concluir que dentro de estos factores se encuentran algunos que participan desde etapas tempranas del desarrollo, tales como las variaciones hormonales o la diferenciación sexual del sistema nervioso central. Por supuesto, también deben considerarse algunas influencias ambientales como el estrés maternal, las interacciones padres-hijo durante la etapa prenatal y posnatal, así como las interacciones sociosexuales durante la infancia y la adolescencia. Dada la evidencia de que algunas estructuras cerebrales varían entre individuos heterosexuales y homosexuales, y que algunas características conductuales durante la infancia podrían ser predictivas de la orientación sexual de los individuos siendo adultos, parecería que los factores que operan en la vida temprana del individuo son mejores candidatos para definir la orientación sexual, que aquellos que operan más tarde.

AGRADECIMIENTOS

La revisión de este escrito se llevó a cabo gracias al apoyo otorgado por Conacyt a través del donativo 2338 P y de la beca de doctorado otorgada a la M. en C. Gabriela Rodríguez-Manzo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Addiego, F., Belzer, E. G., Comolli, J., Moger, W., Perry, J. D. y Whipple, B. (1980). "Female 'ejaculation'". *Med. Aspects Hum. Sex.* 14: 99-103.
2. Addiego, F., Belzer, E. G., Comolli, J., Moger, W., Perry, J. D. y Whipple, B. (1981). "Female ejaculation: A case study". *J. Sex. Res.* 17: 13-21.
3. Allen, L. S., Hines, M., Shryne, J. E. y Gorski, R. A. (1989). "Two sexually dimorphic cell groups in the human brain". *J. Neurosci.* 9: 497-506.
4. Allen, L. S. y Gorski, R. A. (1991). "Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain". *J. Comp. Neurol.* 312: 97-104.
5. Allen, L. S. y Gorski, R. A. (1992). "Sexual orientation and the size of the anterior commissure in

the human brain". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 7199-7202.

6. Alzate, H. y Hoch, Z. (1986). "The 'G spot' and female ejaculation: A current appraisal". *J. Sex. Marital Ther.* 12: 211-220.
7. Anderson, R. H., Fleming, D. E., Rhees, R. W. y Kinghorn, E. (1986). "Relationship between sexual activity, plasma testosterone and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats". *Brain Res.* 370: 1-10.
8. Bailey, J. M., Willerman, L. y Parks, C. (1991). "A test of the maternal stress theory of human male homosexuality". *Arch. Sex. Behav.* 20: 277-293.
9. Bailey, J. M. y Pillard, R. C. (1991). "A genetic study of male sexual orientation". *Arch. Gen. Psychiatry.* 48: 1089-1096.
10. Bailey, J. M. y Bell, A. P. (1993). "Familiarity of female and male homosexuality". *Behav. Genet.* 24: 313-322.
11. Bailey, J. M. y Benishay, D. S. (1993). "Familial aggregation of female sexual orientation". *Am. J. Psychiatry* 150: 272-277.
12. Bailey, J. M., Miller, J. S. y Willerman, L. (1993). "Maternally rated childhood gender nonconformity in homosexuals and heterosexuals". *Arch. Sex. Behav.* 22: 461-469.
13. Barinaga, M. (1991). "Is homosexuality biological?" *Science* 253: 956-957.
14. Bell, A. P., Weinberg, M. S. y Hammersmith, S. K. (comps.) (1981). *Sexual Preference: Its Development in Men and Women*. Simon and Schuster. Nueva York.
15. Bell, A. P. y Weinberg, M. S. (comps.) (1978). *Homosexualities: A Study of Diversity Between Men and Women*. Simon and Schuster. Nueva York.
16. Belzer, E. G. Jr. (1981). "Orgasmic expulsions of women: A review and heuristic inquiry". *J. Sex. Res.* 17: 1-12.
17. Belzer, E. G. Jr. (1984). "A review of female ejaculation and the Grafenberg spot". *Women Health* 9: 5-16.
18. Bohlen, J. G. (1982). "Female ejaculation and urinary stress incontinence". *J. Sex. Res.* 18: 360-363.
19. Bors, E. y Comar, A. (1960). "Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury". *Urol. Surv.* 10: 191-222.
20. Carrier, J. M. (1980). "Homosexual behavior in cross-cultural perspective". En: J. Marmor (comp.). *Homosexual Behavior: A Modern Reappraisal*. Basic Books. Nueva York, pp. 100-122.

21. Carrier, J. M. (1976). "Cultural factors affecting urban mexican male homosexual behavior". *Arch. Sex. Behav.* 5: 103-124.
22. Darling, C. A., Davidson, J. K. y Conway-Welch, C. (1990). "Female ejaculation: Perceived origins, the Grafenberg-spot/area, and sexual responsiveness". *Arch. Sex. Behav.* 19: 29-47.
23. Dörner, G. (1988). "Neuroendocrine response to estrogen and brain differentiation in heterosexuals, homosexuals and transsexuals". *Arch. Sex. Behav.* 17: 57-75.
24. Dörner, G., Rohde, W., Stahl, F., Krell, L. y Masius, W. G. (1975). "A neuroendocrine predisposition for homosexuality in men". *Arch. Sex. Behav.* 4: 1-8.
25. Dörner, G., Geier, T., Ahrens, L., Krell, L., Münx, G., Sieler, H., Kittner, E. y Müller, H. (1980). "Prenatal stress as possible aetiological factor of homosexuality in human males". *Endokrinologie* 75: 365-386.
26. Dörner, G., Schenk, B., Schmiedel, B. y Ahrens, L. (1983). "Stressful events in prenatal life of bi- and homosexual men". *Exp. Clin. Endocrinol.* 81: 83-87.
27. Eckert, E. D., Bouchard, T. J., Bohlen, J. y Heston, L. L. (1986). "Homosexuality in monozygotic twins reared apart". *Br. J. Psychiatry* 148: 421-425.
28. Elias, A. N. y Valenta, L. J. (1992). "Are all males equal? Anatomic and functional basis for sexual orientation in males". *Med. Hypotheses* 39: 85-87.
29. Ellis, H. (ed.) (1937). *Studies in the Psychology of Sex*. Vol. 2. Random House. Nueva York.
30. Ellis, L., Ames, M. A., Peckham, W. y Burke, D. (1988). "Sexual orientation of human offspring may be altered by severe maternal stress during pregnancy". *J. Sex. Res.* 25: 152-157.
31. Evatt, E. J. (1911). "A contribution to the development of the prostate gland in the human female, and a study of the homologies of the urethra and vagina of the sexes". *J. Anat. Physiol.* 45: 122-130.
32. Fernández-Guasti, A. y Rodríguez-Manzo, G. (1994). "Bases biológicas de la conducta sexual en animales". En: *Antología de la sexualidad humana*. M. Urbina (ed.). Consejo Nacional de Poblaciones-Miguel Ángel Porrúa. México, pp. 455-475.
33. Freud, S. (1905). "Three essays on the theory of sexuality". En: *Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*. Vol. 7. Hogarth Press. Londres, 1953, pp. 125-243.
34. Freud, S. (1951). "Letter to an american mother". *Am. J. Psychiatry* 107: 252 (originalmente escrita en 1935).
35. Gladue, B. A., Green, R. y Helleman, R. E. (1984). "Neuroendocrine response to estrogen and

sexual orientation". *Science* 225: 1496-1499.

36. Gladue, B. A., Beatty, W. W., Larson, J. y Staton, R. D. (1990). "Sexual orientation and spatial ability in men and women". *Psychobiology* 18: 101-108.
37. Goldberg, D. C., Whipple, B., Fishkin, R. E., Waxman, H., Fink, P. J. y Weisberg, M. (1983). "The Grafenberg spot and female ejaculation: A review of initial hypotheses". *J. Sex. Marital Ther.* 9: 27-37.
38. Gooren, L. J. G. (1986a). "The neuroendocrine response of luteinizing hormone to estrogen administration in heterosexual, homosexual and transsexual subjects". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 583-588.
39. Gooren, L. J. G. (1986b). "The neuroendocrine response of luteinizing hormone to estrogen administration in the human is not sex-specific but dependent on the hormonal environment". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 589-593.
40. Gooren, L. J. G., Fliers, E. y Courtney, K. (1990). "Biological determinants of sexual orientation". *Annu. Rev. Sex. Res.* 1: 175-196.
41. Grafenberg, E. (1950). "The role of the urethra in female orgasm". *Int. J. Sexology* 3: 145-148.
42. Green, R. (1985). "Gender identity in childhood and later sexual orientation: follow-up of seventy-eight males". *Am. J. Psychiatry* 142: 339-341.
43. Green, R. (ed) (1987). *The "Sissy Boy Syndrome" and the Development of Homosexuality*. Yale University Press. New Haven.
44. Greenberg, J. S., Bruess, C. E. y Sands, D. W. (comps.) (1986). *Sexuality: Insights and Issues*. William C. Brown. Dubuque, IA.
45. Hamer, D. H., Hu, S., Magnuson, V. L., Hu, N. y Pattatucci, A. M. L. (1993). "A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation". *Science* 261: 321-327.
46. Heath, D. (1984). "An investigation into the origins of a copious vaginal discharge during intercourse: 'Enough to wet the bed' —that 'is not urine'". *J. Sex. Res.* 20: 194-210.
47. Hendricks, S. E., Graber, B. y Rodríguez-Sierra, J. F. (1989). "Neuroendocrine responses to exogenous estrogen: no differences between heterosexual and homosexual men". *Psychoneuroendocrinology* 14: 177-185.
48. Hoch, Z. (1980). "The sensory arm of the female orgasmic reflex". *J. Sex. Educ. Ther.* 6: 4-7.
49. Hofman, M. A. y Swaab, D. F. (1989). "The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study". *J. Anat.* 164: 55-72.

50. Huffman, J. W. (1943). "The development of the periurethral glands in the human female". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 46: 773-785.
51. Huffman, J. W. (1948). "The detailed anatomy of the paraurethral ducts in the adult human female". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 55: 86-100.
52. Hutchinson, G. E. (1959). "A speculative consideration of certain possible forms of sexual selection in man". *Amer. Naturalist.* 93: 81-91.
53. Imperato-McGinley, J., Pichardo, M., Gautier, T., Voyer, D. y Bryden, M. P. (1991). "Cognitive abilities in androgen-sensitive subjects: comparison with control males and females from the same kindred". *Clin. Endocrinol.* 34: 341-347.
54. Isay, R. A. (ed.) (1989). *Being homosexual*. Farrar, Straus y Giroux. Nueva York.
55. Jocelyn, H. D. y Setchell, B. P. (1972). "Regnier de Graaf on the human reproductive organs. An annotated translation of *Tractatus de Virorum Organis Generationi Inservientibus* (1668) and *De Mulierum Organis Generationi Inservientibus Tractatus Novus* (1672)". *J. Reprod. Fertil.* (Suppl.) 17: 1-222.
56. Johnson, F. P. (1922). "The homologue of the prostate in the female". *J. Urol.* 8: 13-33.
57. Kennedy, H. (ed.) (1988). *Ulrichs: The Life and Works of Karl Heinrich Ulrichs, Pioneer of the Modern Gay Movement*. Alyson Publications. Boston.
58. Kerns, K. A. y Berenbaum, S. A. (1991). "Sex differences in spatial learning in children". *Behav. Genet.* 21: 191-198.
59. Kinsey, A. C., Pomeroy, W. B. y Martin, C. E. (comps.) (1948). *Sexual Behavior in the Human Male*. W. B. Saunders. Filadelfia.
60. Kinsey, A. C., Pomeroy, W. B., Martin, C. E. y Gebhard, P. H. (comps.) (1953). *Sexual Behavior in the Human Female*. W. B. Saunders. Filadelfia.
61. Kirsch, J. A. W. y Rodman, J. E. (1982). "Selection and sexuality: the Darwinian view of homosexuality". En: W. Paul, J. D. Weinrich, J. C. Gonsiorek y M. E. Hotvedt (comps.). *Homosexuality: Social, Psychological and Biological Issues*. Sage Publications. Beverly Hills, pp. 183-195.
62. Ladas, A. K., Whipple, B. y Perry, J. D. (comps.) (1982). *The G Spot and Other Recent Discoveries About Human Sexuality*. Holt, Rinehart and Winston. Nueva York.
63. Larsson, K. y Heimer, L. (1964). "Mating behavior of male rats after lesions in the preoptic area". *Nature* 202: 413-414.

64. LeVay, S. (1991). "A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men". *Science* 253: 1034-1037.
65. LeVay, S. (ed.) (1993). *The Sexual Brain*. A Bradford Book. Cambridge, Massachusetts.
66. Lindesay, J. (1987). "Laterality shift in homosexual men". *Neuropsychologia* 25: 965-969.
67. Marmor, J. (ed.) (1980). *Homosexual Behavior: A Modern Reappraisal*. Basic Books. Nueva York.
68. Masters, W. y Johnson, V. (comps.) (1979). *Homosexualidad en perspectiva*. Intermédica. Buenos Aires.
69. McCary, J. L. (ed) (1973). *Human Sexuality: A Brief Edition*. Van Nostrand Reinhold. Nueva York.
70. McCormick, C. M. y Witelson, S. F. (1991). "A cognitive profile of homosexual men compared to heterosexual men and women". *Psychoneuroendocrinology* 16: 459-473.
71. McCormick, C. M., Witelson, S. F. y Kingstone, E. (1990). "Left-handedness in homosexual men and women: neuroendocrine implications". *Psychoneuroendocrinology* 15: 69-76.
72. McWhirter, D., Sanders, S. A. y Reinish, J. M. (comp.) (1990). *Homosexuality/Heterosexuality: Concepts of Sexual Orientation*. Oxford University Press. Londres.
73. Meijier, H. (1993). "Can seduction make straight men gay?" *J. Homosex.* 24: 125-136.
74. Money, J. (1980). "Genetic and chromosomal aspects of homosexual etiology". En: J. Marmor (ed.). *Homosexual Behavior: A Modern Reappraisal*. Basic Books. Nueva York, pp. 59-72.
75. Paul, W., Weinrich, J. D., Gonsiorek, J. C. y Hotvedt, M. (comp.) (1982). *Homosexuality: Social, Psychological and Biological Issues*. Sage Publications. Beverly Hills.
76. Paul, J. P. (1993). "Childhood cross-gender behavior and adult homosexuality: the resurgence of biological models of sexuality". *J. Homosex.* 24: 41-54.
77. Perachio, A. A., Marr, L. D. y Alexander, M. (1979). "Sexual behaviour in male rhesus monkeys elicited by electrical stimulation of preoptic and hypothalamic areas". *Brain Res.* 177: 127-144.
78. Perry, J. D. y Whipple, B. (1981). "Pelvic muscle strength of female ejaculators: Evidence in support of a new theory of orgasm". *J. Sex. Res.* 17: 22-39.
79. Pillard, R. C. y Weinrich, J. D. (1986). "Evidence of familial nature of male homosexuality". *Arch. Gen. Psychiatry* 43: 808-812.
80. Price D. y Williams-Ashman, H. G. (1961). "The Accessory Reproductive Glands of Mammals".

En: C. Young (comp.). *Sex and Internal Secretions* (Vol. 1). Williams y Wilkins. Baltimore.

81. Ruse, M. (1981). "Are there gay genes? Sociobiology and homosexuality". *J. Homosex.* 6: 5-34.
82. Sachs, B. D. y Meisel, R. L. (1988). "The physiology of male sexual behavior". En: E. Knobil, J. Neill, L. L. Ewing, G. S. Greenwald, C. L. Markerts y D. W. Pfaff (comps.). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press. Nueva York, pp. 1393-1485.
83. Sanders, G. y Ross-Field, L. (1986). "Sexual orientation and visuo-spatial ability". *Brain Cogn.* 5: 280-290.
84. Schiavi, R. C., Theilgaard, A., Owen, D. R. y White, D. (1988). "Sex chromosome anomalies, hormones and sexuality". *Arch. Gen. Psychiatry* 45: 19-24.
85. Schmidt, G. y Clement, U. (1990). "Does peace prevent homosexuality?" *Arch. Sex. Behav.* 19: 183-187.
86. Sevely, J. L. y Bennett, J. W. (1978). "Concerning female ejaculation and the female prostate". *J. Sex. Res.* 14: 1-20.
87. Skene, A. J. C. (1880). "The anatomy and pathology of two important glands of the female urethra". *Am. J. Obstet. Dis. Women Child.* 13: 265-270.
88. Swaab, D. F. y Mirmiran, M. (1986). "Functional teratogenic effects of chemicals on the developing brain". En: M. M. Cohen (comp.). *Monographs in Neural Sciences*. Vol. 12. Karger. Basilea, pp. 45-57.
89. Swaab, D. F. y Fliers, E. (1985). "A sexually dimorphic nucleus in the human brain". *Science* 228: 1112-1115.
90. Swaab, D. F., Hofman, M. A. y Honnebeier, M. B. O. M. (1990). "Development of vasopressin neurons in the human suprachiasmatic nucleus in relation to birth". *Dev. Brain Res.* 52: 289-293.
91. Swaab, D. F., Gooren, L. J. G. y Hofman, M. A. (1992). "The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation". *Progr. Brain Res.* 93: 205-219.
92. Tripp, C. A. (ed.) (1987). *The Homosexual Matrix*. Meridian. Nueva York.
93. Van der Velde, T. H. (ed.) (1965). *Ideal Marriage, its Physiology and Technique*. W. Heinemann. Londres.
94. Vega-Matuszczyk, J., Fernández-Guasti, A. y Larsson, K. (1988). "Sexual orientation, proceptivity and receptivity in the male rat as a function of neonatal hormonal manipulation". *Horm. Behav.* 22: 362-378.
95. Ward, I. L. (1972). "Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males". *Science*

143: 212-218.

96. Ward, I. L. y Weisz, J. (1980). "Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males". *Science* 207: 328-329.
97. Weinrich, J. D. (1987). "A new sociobiological theory of homosexuality applicable to societies with universal marriage". *Ethology Sociobiol.* 8: 37-47.
98. Weinrich, J. D., Grant, I., Jacobson, D. L., Robinson, S. R. y McCutchan, J. A. (1992). "Effects of recalled childhood gender nonconformity on adults genitoerotic role and AIDS exposure". *Arch. Sex. Behav.* 21: 559-585.
99. Weisberg, M. (1981). "A note on female ejaculation". *J. Sex. Res.* 17: 90-91.
100. Whitman, F. L., Diamond, M. y Martin, J. (1993). "Homosexual orientation in twins a report on 61 pairs and 3 triplet sets". *Arch. Sex. Behav.* 22: 187-206.
101. Whitman, F. L. y Mathy, R. M. (comps.) (1986). *Male Homosexuality in Four Societies: Brazil, Guatemala, Philippines and The United States*. Praeger. Nueva York.
102. Wilson, E. O. (ed.) (1975). *Sociobiology: The New Synthesis*. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts.
103. Wittig, M. A. y Petersen, A. C. (comps.) (1979). *Sex-related Differences in Cognitive Functioning*. Academic Press. Nueva York.
104. Young, J. Z. (comp.) (1978). *Programs of the Brain*. Oxford University Press. Oxford.
105. Zuger, B. (1984). "Early effeminate behavior in boys: outcome and significance for homosexuality". *J. Nerv. Mental Diseases* 172: 90-97.

XVII. TRASPLANTES AL CEREBRO

Una alternativa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

JOSÉ LUIS MENDOZA-RAMÍREZ,
LETICIA VERDUGO-DÍAZ Y RENÉ DRUCKER COLÍN

INTRODUCCIÓN

CON EL propósito de estudiar la sobrevida del tejido nervioso adulto y neonatal, desde 1890 hasta alrededor de 1980 se publicaron varios trabajos (véase la revisión histórica de Björklund y Stenevi) (13) que mostraron que dichos tejidos se mantenían en buen estado y que incluso formaban conexiones con el sistema nervioso del huésped. Curiosamente, estos estudios fueron relativamente ignorados y no fue sino hasta que se desarrollaron técnicas neuroanatómicas e inmunohistológicas más modernas, junto con otras que permitían lesionar áreas discretas del sistema nervioso, que los trasplantes al cerebro se consolidaron como una herramienta importante para estudiar el sistema nervioso (3, 25, 30, 49, 50, 64, 65, 84, 107, 108, 167, 168).

Pero a partir de los informes de Perlow y colaboradores (135) y de Björklund y Stenevi (13) (véase más adelante), el desarrollo de los trasplantes al cerebro se incrementa, pues se muestra por primera vez que éstos tienen la capacidad de inducir recuperación funcional.

MODELOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y USO DE LOS TRASPLANTES INTRACEREBRALES

Modelo de la conducta de giro con la neurotoxina 6-hidroxidopamina

El sistema neuroanatómico más estudiado y que permitió evaluar en primera instancia los efectos funcionales de los trasplantes es el que constituye el sistema dopaminérgico nigroestriatal (véase cap. IV). La anatomía, bioquímica y electrofisiología han sido evaluadas desde diversas perspectivas y la evaluación funcional a nivel conductual es accesible (3, 30, 121, 143, 158, 168).

El descubrimiento del sistema dopaminérgico nigroestriatal se remonta a la década de 1950, cuando se fundamentó que en los núcleos caudado y putamen del cerebro humano y en el cuerpo estriado de la rata, se encuentra más de 70% del total de la dopamina cerebral (24). Poco tiempo después se describe que la disminución del aporte de dopamina al cuerpo estriado, junto con la desaparición repentina de las neuronas dopaminérgicas del

mesencéfalo ventral, son la causa de la enfermedad de Parkinson (fig. XVII.1).

De manera casi simultánea se sugirió que la destrucción del sistema dopaminérgico nigroestriatal de la rata con la droga 2,4,5-trihidroxifeniletilamina (6-hidroxidopamina, 6-OHDA) podría servir como un modelo para estudiar la enfermedad de Parkinson (24, 86, 160).

Dada la existencia de la barrera hematoencefálica se encontró que la 6-OHDA no tiene acceso al cerebro, por lo que el compuesto se comenzó a administrar directamente en el sistema ventricular, en el mesencéfalo ventral donde residen los somas dopaminérgicos o un poco anterior a éstos, en donde cursan sus axones hacia el telencéfalo (3, 99, 167, 168) (fig. XVII.2).

Posteriormente se observó que es necesario destruir más de 95% de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas para que se establezcan alteraciones sensoriomotoras definitivas, ya que si sobreviven un 10% de estas neuronas, el síndrome que se genera no será definitivo y entonces, en un lapso de 30 a 60 días, los animales muestran una compensación significativa de manera espontánea (28, 83, 87, 117, 124).

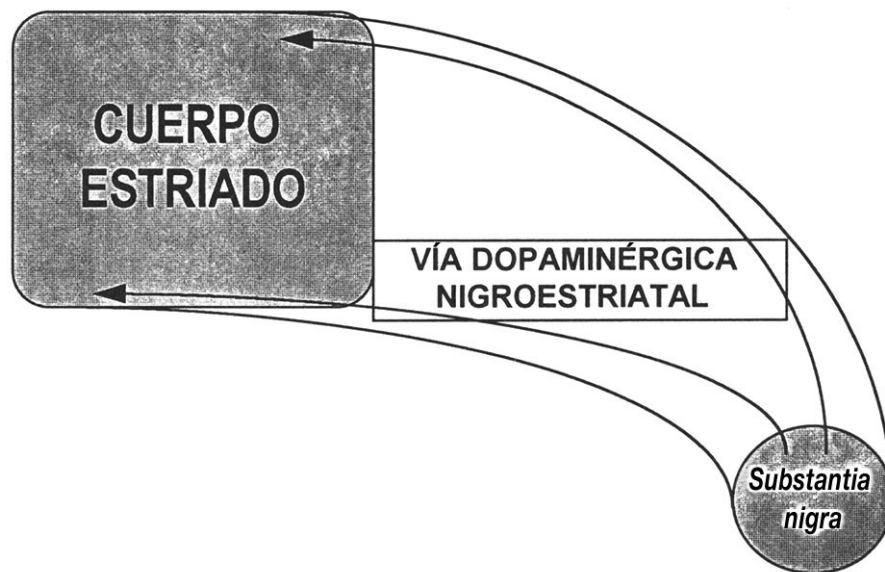


FIGURA XVII.1. La enfermedad de Parkinson se produce por la muerte masiva de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral que proyectan al cuerpo estriado, y conforme se agota el aporte de dopamina en cuerpo estriado los síntomas característicos de la enfermedad se hacen cada vez más evidentes en la ejecución motora de los que la padecen.

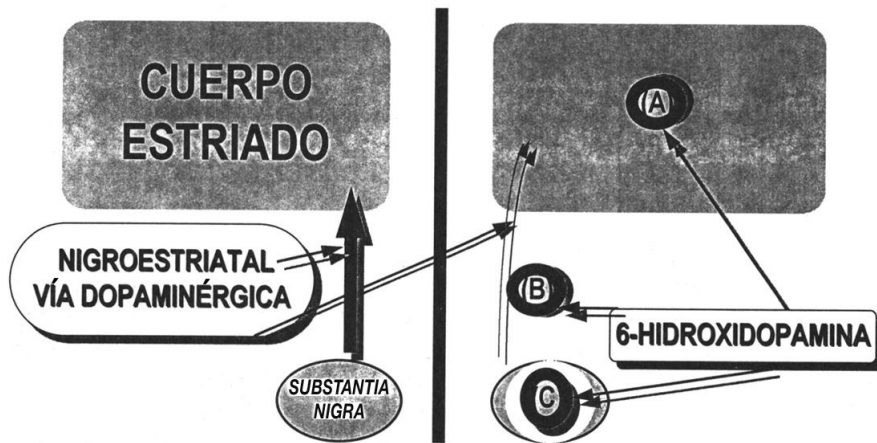


FIGURA XVII.2. La destrucción unilateral del sistema dopaminérgico nigroestriatal de la rata se ha establecido inyectando G-OHDA en el parénquima estriatal (A), en la región anterior a los somas por donde cursan los axones hacia el cuerpo estriado (B) o en el parénquima donde residen las neuronas dopaminérgicas (C). De éstos, el sitio B es el que ha permitido establecer una destrucción mayor a 95% de las neuronas.

Con la lesión bilateral del sistema nigroestriatal fue posible producir un síndrome que, en apariencia, es muy semejante al que se observa en los estados más avanzados de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, resultó imposible su utilización experimental, ya que se establece un estado de adipsia y afagia permanentes, que causa la muerte de los animales (99, 178).

Por otro lado, la destrucción unilateral del sistema nigroestriatal produce un modelo de hemiparkinsonismo en el que se genera una asimetría motora, que puede ser exacerbada ya sea por estrés o por drogas que estimulan la transmisión dopaminérgica, tanto a nivel presináptico como postsináptico (28, 87, 117, 124, 168) (fig. XVII.3). Esta asimetría motora se genera porque, en un lapso de tres a 30 días, en el estriado desaferentado de dopamina se incrementa progresivamente hasta en 50% el número de los receptores dopaminérgicos (Bmax), fenómeno que se ha correlacionado con un aumento en la síntesis de su RNA mensajero (119, 125). Asimismo se establece una disminución sensorial en el lado contralateral a la denervación, además de que, a diferencia de lo que sucede con los animales lesionados bilateralmente, éstos sólo cursan con adipsia y afagia durante los siete a 10 días subsiguientes a la lesión (28, 87, 117, 124) (fig. XVII.4).

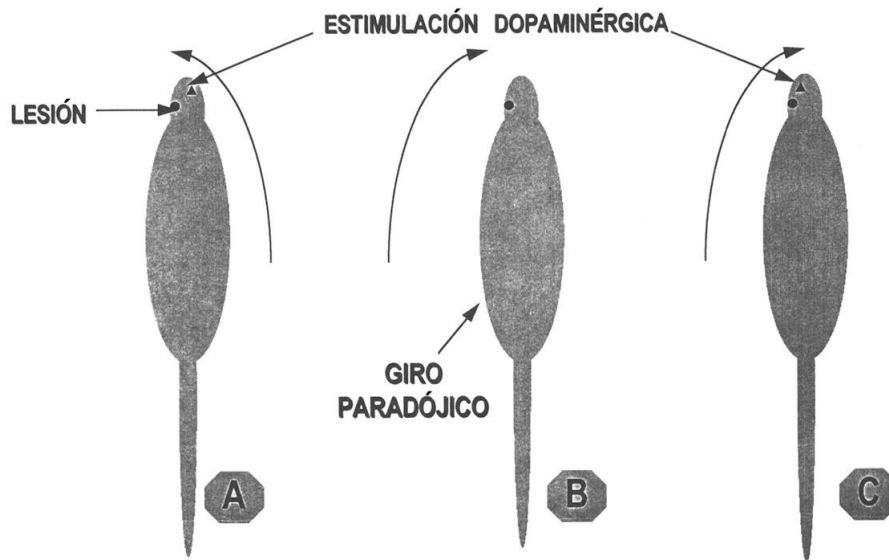


FIGURA XVII.3. El uso de la anfetamina, droga que favorece la secreción endógena de catecolaminas, provoca que los animales desplieguen un giro estereotipado hacia el costado ipsilateral a la lesión (A). En contraparte, el uso de apomorfina, la cual estimula los receptores dopaminérgicos, provoca el giro hacia el lado contralateral (C) y el estrés induce un giro de sólo uno o dos minutos que se conoce como paradójico.

Modelo de la enfermedad de Parkinson con MPTP

En 1982, en el norte de California, algunos jóvenes cuyas edades oscilaban entre 22 y 24 años y que consumieron heroína sintetizada clandestinamente desarrollaron en el lapso de tres semanas una progresiva pesadez del movimiento, rigidez en sus miembros, así como dificultad para hablar y comer, llegando a un estado muy avanzado de parkinsonismo. Poco tiempo después se determinó que la toxina causante de este estado fue la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que resultó ser un contaminante de la heroína (97, 98).

Estudios posteriores mostraron que la administración intracarotídea de MPTP en primates no humanos e intraperitoneal en algunas cepas de ratón produce alteraciones motoras muy semejantes a las de la enfermedad de Parkinson y que, como en el caso del modelo con 6-OHDA, se produce una pérdida masiva de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral (98, 99, 165, 178).



FIGURA XVII.4. La destrucción del sistema dopaminérgico nigroestriatal produce un incremento en el número de receptores dopaminérgicos del estriado denervado; este cambio propicia que al inyectarse apomorfina, droga que estimula los receptores dopaminérgicos, se establezca un desbalance motor hacia el lado contralateral de la lesión. Si se inyecta anfetamina, entonces se estimulará la secreción endógena de catecolaminas y el giro será hacia el lado de la lesión.

TRASPLANTES DE TEJIDO CATECOLAMINÉRGICO EN LOS MODELOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dada la distancia que existe entre el mesencéfalo ventral y el cuerpo estriado, y como el síndrome conductual es el producto de la falta de dopamina en este último, las estrategias de trasplante que se han utilizado son las siguientes:

La colocación de un bloque de tejido dopaminérgico junto al cuerpo estriado denervado, ya sea en una cavidad subcortical hecha artificialmente (12, 38), en la luz del ventrículo lateral (49, 135), o como una suspensión de células disgregadas que se inyectan en el parénquima estriatal (13), o en el mesencéfalo ventral, donde residen las neuronas dopaminérgicas. Así a través de un puente trófico de tejido estriatal fetal se promueve la reinervación del cuerpo estriado (42, 57) (fig. XVII.5).

Los tipos celulares que se han trasplantado hasta ahora han sido neuronas dopaminérgicas fetales del mesencéfalo ventral, células cromafines de la glándula suprarrenal de animales fetales, neonatos o adultos, o bien líneas celulares genéticamente modificadas para secretar L-DOPA o dopamina. Sin embargo, y aunque los efectos compensatorios en esencia son similares, existen algunas diferencias morfológicas y funcionales entre estos tipos de trasplante, que a continuación describiremos.

Trasplantes de substantia nigra fetal

Los primeros informes del efecto compensatorio de los trasplantes de

substantia nigra fetal, como ya se señaló, fueron publicados en 1979 por Perlow y sus colaboradores, quienes colocaron el bloque de tejido en la luz del ventrículo lateral adyacente a la cara interna del cuerpo estriado denervado (135). Por su parte, Björklund y Stenevi colocaron el bloque de tejido fetal en una cavidad subcortical dorsal al estriado desaferentado, la que duró de siete a 10 días para que se desarrollara una pared vascular a partir de la cual se nutriera el implante.

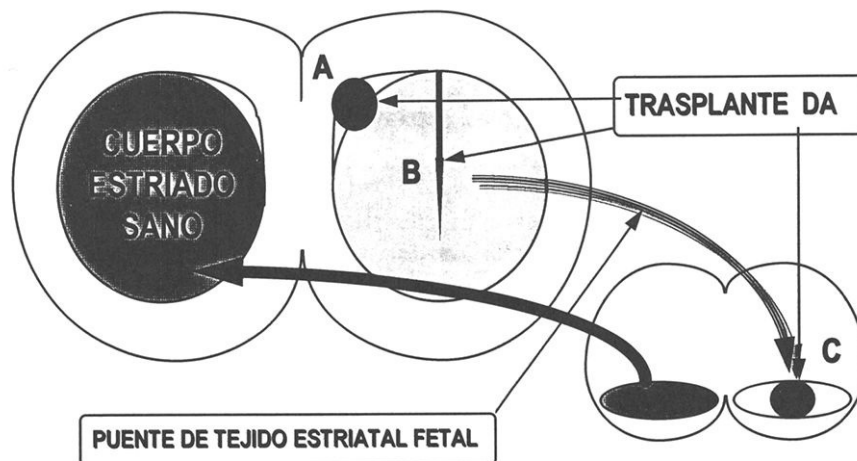


FIGURA XVII.5. Representación esquemática de los sitios donde se ha colocado el trasplante de tejido catecolaminérgico: en la luz del ventrículo lateral (A), en el parénquima estriatal (B) o en el mesencéfalo ventral, donde residen las neuronas dopaminérgicas (C), en cuyo caso se han utilizado puentes de estriado fetal como promotor trófico para el crecimiento de los axones hacia el cuerpo estriado denervado.

Dado lo espectacular de estos resultados, otros grupos iniciaron una serie de estudios utilizando el mismo paradigma que usaron los grupos sueco y estadounidense. En estos informes, además de confirmarse los resultados originales, también se generó lo que se describe a continuación.

Se mostró que la edad más adecuada del mesencéfalo ventral para ser trasplantado es entre 14 y 16 días de vida fetal (13, 20, 49, 51, 54, 148).

Aunque no se contrapone a lo anterior, existen datos que señalan que el uso de antagonistas de canales de calcio (*nimodipina*) puede favorecer la sobrevivencia de neuronas dopaminérgicas de edades mayores al rango señalado.

Los efectos son específicos y directamente proporcionales al número de neuronas dopaminérgicas que sobreviven trasplantadas, así como del área estriatal que reinervan, ya que si se remueve o destruye el trasplante, los efectos compensatorios y la reinervación se pierden. En concordancia con esto, trasplantes de tejidos neuronales no dopaminérgicos fueron incapaces de

inducir efectos compensatorios significativos (5, 13, 14, 20, 21, 22, 34, 38, 39, 40, 41, 55, 57, 58, 72, 73, 149, 156, 177, 179).

En relación con lo anterior, Brundin y colaboradores (21, 22) establecen que el número mínimo de neuronas dopaminérgicas necesario para inducir la disminución de la tasa de la conducta de giro evaluada con anfetamina es de 100 a 200 neuronas viables. Sin embargo, no hay que olvidar que existe una regionalización funcional estriatal, es decir, el estriado puede dividirse en subregiones que funcionalmente son distintas; esto es evidente por el hecho de que cuando el trasplante se coloca adyacente a la región lateral cercana al cuerpo calloso se inducen efectos compensatorios en la sensibilidad y orientación corporal contralateral, pero ninguno sobre la conducta de giro (38). Estos datos corresponden a lo que se ha informado sobre el modelo del MPTP en primates no humanos (7).

Ahora bien, se informó que cuando el trasplante se realiza en animales infantiles que fueron lesionados siendo neonatos, el fenómeno de reinervación es cercano a 100% (6, 23, 150).

Acorde con todo lo anterior, se mostró que con los trasplantes ipsilaterales existe una correlación entre los efectos compensatorios y el decremento en Bmax de los receptores dopaminérgicos (32). Sin embargo, nuestro laboratorio ha publicado que cuando el trasplante se coloca en el ventrículo contralateral al estriado denervado, el decremento en la tasa de la conducta de giro es equiparable al informado previamente, pero no se produce el decremento en Bmax de los receptores dopaminérgicos del estriado denervado (120). En concordancia con esto, también hemos publicado que cuando el trasplante de mesencéfalo ventral fetal se coloca ipsilateralmente, la disminución en la tasa de giro se correlaciona con el incremento de la actividad metabólica del hemisferio contralateral, lo que muestra que los trasplantes de mesencéfalo ventral ejercen efectos en estructuras más allá del sitio de implante (176).

Se ha observado que en animales trasplantados, el tratamiento con L-DOPA produce un efecto degenerativo y compromete los efectos compensatorios (15, 153, 175). Aunque Gaudin y colaboradores (61) informaron que el tratamiento con L-DOPA no tiene efectos deletéreos sobre los efectos conductuales.

Por otro lado, la actividad eléctrica, los mecanismos de síntesis y recaptura de dopamina (recambio), así como la cinética de los receptores que median la autorregulación de las neuronas dopaminérgicas después de ser trasplantadas, no se ven alteradas, por lo que recambian la dopamina en cantidades cercanas

a los niveles normales (139, 154, 155, 171).

Sin embargo, la estimulación con anfetamina incrementa la tasa de secreción dopaminérgica de las neuronas trasplantadas con respecto a los niveles secretados en el sistema nigroestriatal intacto (47, 73, 150).

Estudios a largo plazo (un año) muestran que los procesos de envejecimiento parecen acelerarse, por lo que los trasplantes no sobreviven permanentemente (63, 147).

Por otro lado, se ha mostrado que las neuronas dopaminérgicas, cuando se mantienen cocultivadas con tejido estriatal fetal, se cotrasplantan con estriado fetal o se implantan en la región de la *sustantia nigra* y se implanta un tracto de tejido estriatal fetal entre el estriado y el sitio del implante; se incrementa significativamente el número de neuronas que sobrevive, además de que desarrollan procesos neuríticos hacia el tejido estriatal fetal cocultivado o cotrasplantado (42, 76, 162, 175).

En concordancia con lo anterior, se ha observado que cuando se agregan al medio de cultivo factores neurotróficos específicos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o la neurotrofina 3 (NT-3) se incrementa también la tasa de sobrevivencia y se establece un crecimiento radial de procesos neuríticos, pero además se protege a las neuronas de los efectos neurotóxicos de la 6-OHDA o del MPTP (80, 81).

Trasplantes de médula suprarrenal

Desde el punto de vista histórico, la biosíntesis de las catecolaminas se descubrió en la glándula suprarrenal en 1955 gracias a la utilización de tirosina marcada (33).

Las células cromafines, cuyo origen embrionario es la cresta neural, además de sintetizar y secretar catecolaminas tienen la capacidad de hacerlo también para las encefalinas, neuropéptidos y otras sustancias tales como el factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) (53, 94, 104, 133, 170). Así, desde hace algunos años se sabe que las propiedades endocrinas, morfológicas y funcionales de estas células están determinadas por la presencia de los glucocorticoides que secretan hacia el interior de la glándula las células de la corteza suprarrenal (16, 128, 144).

Lo anterior se complementa con el hecho de que cuando se les mantiene en condiciones de cultivo o se les trasplanta a la cámara anterior del ojo, las células cromafines cambian ligeramente su fenotipo hacia algo que semeja a una neurona. Este cambio es más evidente después de que se agrega al medio

de cultivo o se inyecta a la cámara anterior del ojo NGF, factor neurotrófico ciliar (CNTF) o extractos del glioma C6. Esta adición de factores tróficos también promueve el incremento de la tasa de sobrevivencia de estas células, además de que favorece la producción de dopamina a expensas de la de adrenalina y en menor grado de la de noradrenalina. Por otro lado, cabe mencionar que los cambios son dependientes de la edad del tejido, ya que el de organismos fetales o neonatos es más susceptible que el de organismos adultos o viejos (16, 35, 74, 103, 112, 123, 129, 145, 161, 169).

En 1981 Freed y colaboradores publicaron el primer estudio del decremento en la tasa de la conducta de giro, después del trasplante intraventricular de médula suprarrenal (50). Desde entonces varios grupos han confirmado dichos efectos y han establecido la caracterización funcional que se describe a continuación.

En contraste con los trasplantes de mesencéfalo ventral fetal, los efectos compensatorios ponderados con el trasplante de médula suprarrenal no parecen ser dependientes de la reinervación estriatal, pero sí del número de células cromafines que sobreviven trasplantadas y de que la barrera hematoencefálica se mantenga abierta (11, 29, 31, 50, 51, 52, 53, 68, 89, 95, 115, 120, 127, 140, 174).

Aunque Nishino y colaboradores (127) así como Mahalik y colaboradores (115) han informado que las células cromafines implantadas en el parénquima estriatal deaferentado son capaces de establecer contactos sinápticos con las células de este núcleo, no parecen estar en conflicto con el dato anterior. Además de que los trasplantes de médula suprarrenal ejercen un efecto trófico sobre las neuronas dopaminérgicas remanentes del sistema nigroestriatal dañado, efecto que fue más espectacular en el caso de los ratones lesionados con MPTP, que mostraron la reactivación del sistema dañado (17).

Estudios del líquido cefalorraquídeo de animales con trasplante de médula suprarrenal mostraron un incremento en los niveles de los metabolitos dopaminérgicos: ácido homovanílico (HVA) y ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), sin que se detectara dopamina (10).

Sin embargo, y aunque normalmente la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica en las áreas parenquimales adyacentes al trasplante, ésta sí tuvo acceso e incrementó su concentración, posiblemente debido a que los vasos sanguíneos del trasplante en bloque generalmente se anastomosan con los del hospedero (1, 19, 140, 159).

En contraparte, en el cuerpo estriado contralateral al trasplante se indujo

un decremento en los niveles endógenos de dopamina (11).

Es posible explicar estos resultados con el hecho de que existe una relación funcional recíproca en la actividad dopaminérgica de los dos sistemas nigroestriatales (26, 126).

También es evidente que la anastomosis vascular no es aplicable a trasplantes de células cromafines en suspensión, pero, como señalan los autores, podría ser que los contactos sinápticos y la secreción tónica de catecolaminas permitan la disminución de la tasa de giro (115, 127).

Ahora bien, se ha detectado de manera constante que existe una correlación entre el decremento en la tasa de la conducta de giro, con el incremento en la concentración de dopamina en el plasma sanguíneo (10). Asimismo, se ha mostrado que la infusión de NGF en las áreas estriatales adyacentes al trasplante promueve el crecimiento de procesos hacia el sitio de infusión, a la vez que se incrementa la tasa de sobrevivencia del trasplante (155).

Es claro que en el caso de los trasplantes ipsilaterales de médula suprarrenal, el decremento en la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos se correlaciona con el decremento en la tasa de la conducta de giro (32, 51). Sin embargo, en nuestro laboratorio hemos mostrado que los trasplantes de médula suprarrenal fetal colocados en el ventrículo contralateral al estriado denervado también inducen decremento de la tasa de giro, pero de igual manera a los trasplantes contralaterales de mesencéfalo ventral fetal, no ocurren cambios en la Bmax, lo que sugiere que los mecanismos por los que los trasplantes ejercen sus efectos compensatorios dependen de los cambios que se generan en todo el cerebro y no solamente en las áreas aledañas al trasplante (120, 176).

Es palpable, del conjunto de datos anteriores, que el principal objetivo en el futuro cercano será incrementar la tasa de supervivencia celular del tejido trasplantado. En este sentido es oportuno señalar que en nuestro laboratorio hemos mostrado que los cambios morfológicos y funcionales que se producen por la estimulación con NGF en el medio de cultivo se pueden inducir en igual magnitud con la aplicación de campos magnéticos de baja frecuencia (37) (fig. XVII.6). Se ha intentado también establecer el mismo objetivo pero con técnicas de biología molecular.

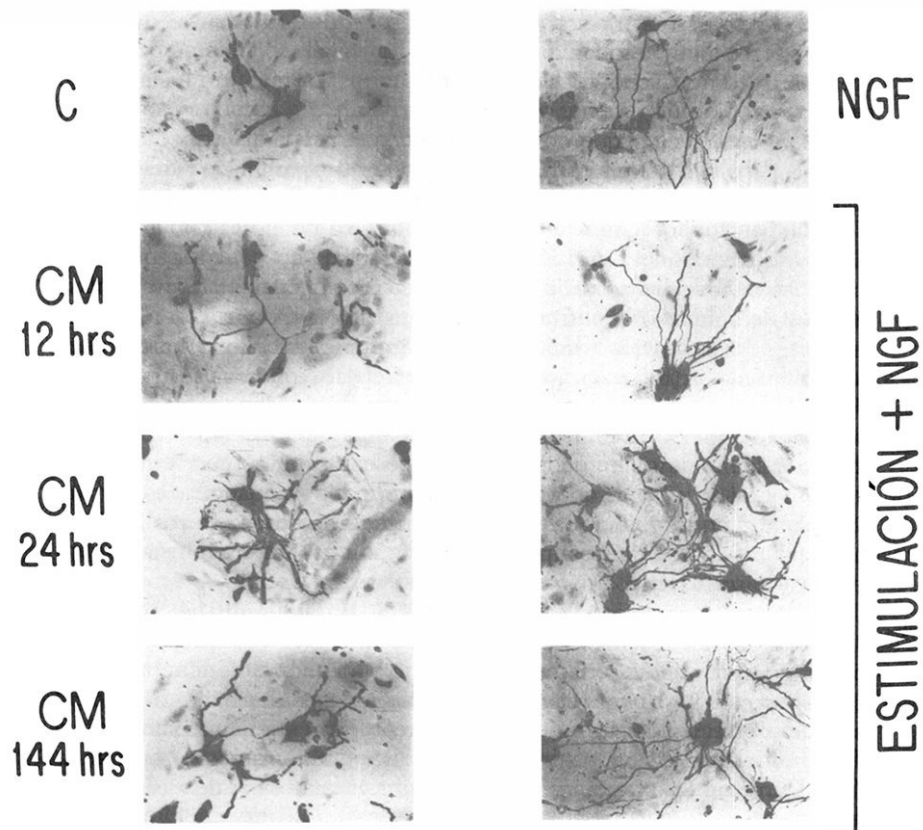


FIGURA XVII.6. Microfotografías de células cromafines cultivadas de rata neonata. Ejemplos típicos del crecimiento de procesos neuríticos bajo diversos tratamientos: factor de crecimiento nervioso (NGF) o campos magnéticos de baja frecuencia (LFM) en comparación con el grupo control (C). Las células se mantuvieron en cultivo durante ocho días y presentaron inmunorreactividad positiva al anticuerpo contra tirosinohidroxilasa (200 x).

USO DE LÍNEAS CELULARES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE PARA PRODUCIR L-DOPA O DOPAMINA

La primera línea celular utilizada en este paradigma fue la del feocromocitoma de médula suprarrenal de rata, denominada PC12; estas células, aunque pueden inducir decrementos en la tasa de giro, no son capaces de sobrevivir trasplantadas más allá de unas cuantas semanas (71). En este sentido, Freed y colaboradores (52) establecen que a mediano plazo (cinco meses) la tasa de sobrevivencia de las células PC12 disminuye de manera drástica, argumentando que estos resultados se deben a la baja concentración de NGF endógeno (164, 173).

La siguiente alternativa fue el uso de tejido adiposo en combinación con NGF, pero a pesar de lo interesante del dato en relación con la participación de los factores tróficos en los mecanismos compensatorios del cerebro, no se ha publicado otro estudio de este tipo (136).

Poco tiempo después, Itakura y colaboradores (82) mostraron que el trasplante de ganglio cervical superior, el cual contiene neuronas dopaminérgicas, también produce disminución en la tasa de giro.

Con el desarrollo de la biología molecular se establecieron diversas líneas celulares, como la de fibroblastos transfectados con el fragmento genético que codifica para la síntesis de L-DOPA o dopamina, encontrándose que al ser implantados en el parénquima estriatal siguen creciendo al grado de establecer un tumor en un lapso de dos semanas; sin embargo, durante este periodo los animales mostraron un decremento significativo en la tasa de la conducta de giro (46, 78). Resultados similares se han dado a conocer con otras líneas celulares como las C6 transfectadas de manera análoga (166).

De estos estudios, es evidente que el primer punto que deberá resolverse es el de detener la división celular para evitar el desarrollo de tumores.

EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS TRASPLANTES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

El uso clínico de los trasplantes al cerebro se inició en 1985, en Suecia, con el trasplante de médula suprarrenal en dos pacientes que sufrían de enfermedad de Parkinson. Dos años después, en México, se establecieron los primeros efectos compensatorios evidentes en pacientes con enfermedad de Parkinson, utilizando el autotrasplante de médula suprarrenal colocado en la cabeza del núcleo caudado (36, 85, 114). Sin embargo, algunos investigadores se mostraron escépticos y criticaron los informes del grupo mexicano. Años más tarde ellos mismos han informado, como un suceso, que sólo en sus manos podrían calificarse de espectacular, los mismos resultados que tiempo atrás criticaron (4, 48, 62, 67, 68, 69, 75, 90, 94, 95, 96, 109, 113, 131, 132).

Desde el punto de vista histórico, se mostró que los autotrasplantes de médula suprarrenal ejercen un efecto trófico sobre las neuronas dopaminérgicas remanentes en el sistema nigroestriatal, al promover el crecimiento de procesos hacia el implante, y también que el implante sobrevive al menos durante cuatro meses (79). Kordower y colaboradores (95) informaron que después de 30 meses aún existen células inmunorreactivas (IR+) a los anticuerpos contra la enzima tirosina hidroxilasa (IR+TH), aunque no se les detectó IR+ con los anticuerpos contra la cromogranina A (IRCRA). Este hecho no evitó que se detectara el fenómeno de proliferación de fibras (IR+TH) hacia el sitio del implante.

Allen y colaboradores ratificaron en 1989 la sugerencia que en su momento mencionaran los investigadores mexicanos, de que la edad del

paciente es un factor que favorece la sobrevida del trasplante cuando éste se practica en sujetos relativamente jóvenes.

En 1989 y 1990 Lindvall y colaboradores (110, 111) informaron que el uso de trasplantes de mesencéfalo ventral fetal humano de ocho a 10 semanas de gestación genera una mejoría modesta en las funciones motoras, observando cambios en ambos sistemas nigroestriatales. Freed y colaboradores en 1990 (53) ratificaron que el implante de *substantia nigra* fetal de siete semanas ejerce efectos terapéuticos en ambos lados del cuerpo sobre las alteraciones motoras del mal de Parkinson (130, 131).

FACTORES NEUOTRÓFICOS

Con la evidencia de que las células cromafines y las neuronas estriatales fetales secretan factores tróficos que promueven el crecimiento de procesos neuríticos en el sistema nigroestriatal remanente, se ha propuesto que la caracterización de estos factores podría ser útil para estimular dicha reactivación. Sin embargo, es pertinente señalar que la búsqueda de sustancias con actividad neurotrófica ya se había iniciado con el descubrimiento de los efectos del NGF (102), en cuyo contexto se planteó la búsqueda de sustancias que definieran el fenotipo, el establecimiento de las conexiones neuronales, así como aquellas que previnieran el fenómeno de apoptosis (véase cap. V) o que pudieran rescatarlas una vez iniciado tal proceso.

Varios factores favorecen la sobrevida, maduración y crecimiento de procesos neuríticos en las neuronas dopaminérgicas. En la lista se incluye el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF-2), el factor de crecimiento semejante a la insulina IGF, el factor de crecimiento epidermal (EGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3), el NGF y más recientemente el factor neurotrófico derivado de una línea celular de glía (GDNF) y el factor de crecimiento transformante (TGF); algunos, además, ejercen un efecto protector a los efectos de las neurotoxinas 6-OHDA, MPTP y MPPMPP+. A continuación revisaremos brevemente algunos aspectos de varios de estos factores.

NEUOTROFINAS

El análisis genético del NGF, BDNF, NT-3 y NT-4/5 muestra una homología mayor de 50%, por lo que se les agrupó como la familia de las neurotrofinas y la expresión celular de éstas, que con la excepción de NT-4/5 se han detectado en el sistema nigroestriatal.

La expresión del RNA mensajero (RNA_m) del NGF en el estriado de la rata es

muy baja (138, 146). No obstante, la mayoría de los estudios de pegado de NGF marcado con yodo 125, con inmunohistoquímica, ha mostrado que en las neuronas colinérgicas se encuentran los receptores sensibles al NGF (TRKA, receptor tirosin-cinasa A). Una cantidad considerable de estudios muestra que el NGF es un factor específico de las neuronas colinérgicas del telencéfalo. Sin embargo, y aun cuando no se ha detectado TRKA en las neuronas dopaminérgicas, se ha mostrado que la infusión intraventricular de NGF en ratones tratados con MPTP restaura el aporte de dopamina estriatal (60). Es posible que el NGF ejerza su efecto de manera indirecta.

Por otro lado, los niveles de RNA_m de BDNF en el estriado son muy bajos comparados con la corteza cerebral o el hipocampo (las áreas con la mayor expresión de BDNF y NGF), no obstante, su concentración es de 10 a 20 veces mayor que la del NGF. Asimismo, se ha detectado la expresión de BDNF y sus receptores (TRKB) en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra*, tanto en el desarrollo como en la vida adulta (43, 56, 116).

La presencia de receptores TRKB se infirió en condiciones de cultivo, pues el BDNF promovió la sobrevivencia de las neuronas dopaminérgicas y el desarrollo de procesos neuríticos, pero más interesante ha sido el hecho de que las protege de los efectos tóxicos de 6-OHDA o de MPTP (9, 80, 81, 92, 151). Acorde con esto, se mostró que el BDNF marcado con yodo 125, inyectado en el cuerpo estriado, se transporta y acumula en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra* (172).

Poco tiempo después se informó que la infusión intracerebral de BDNF en animales intactos produce conducta de giro cuando éstos son estimulados con anfetamina, aumentando la tasa de recambio, sugiriendo así su posible participación en el sistema nigroestriatal (2). Entonces se intentó rescatar a estas neuronas en animales lesionados. Sin embargo, se mostró que el BDNF inyectado en el ventrículo lateral no produce los efectos que se habían detectado en condiciones de cultivo (93).

Por otro lado, la concentración de NT-3 no parece ser detectable en el cuerpo estriado, pero sí en las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental (59), y de manera semejante al BDNF, el NT-3 es capaz de promover la sobrevivencia en condiciones de cultivo, protegiéndolas también de los efectos de las neurotoxinas (80, 81).

FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS

A la fecha, la familia consiste en siete miembros y de éstos sólo tres están

presentes en el cerebro: el FGF ácido (FGF1), el FGF básico (FGF2) y el FGF5. Se sabe que la concentración de FGF1 y FGF2 en el cerebro es mayor a la de las neurotrofinas, sin que esto signifique que las células sean más sensibles a estos factores.

Tanto en las neuronas del cuerpo estriado como en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra* se co-localizan el FGF1 y el FGF2, mientras que en las células gliales sólo se expresa el FGF2 (8, 27). Esta expresión disminuye drásticamente después de la lesión con 6-OHDA y en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (27, 163).

Se ha mostrado que la infusión intracerebral del FGF2 en animales con lesión parcial del sistema nigroestriatal con 6-OHDA induce el fenómeno de proliferación de neuritas en las neuronas dopaminérgicas remanentes (27, 133, 134, 163). Sin embargo, si la lesión se realiza con MPTP produce un incremento en los niveles del RNA_m del factor en la *substantia nigra* del lado lesionado durante los días previos a la reactivación del sistema nigroestriatal (100).

Ahora bien, se ha mostrado que el uso de FGF2 en condiciones de cultivo promueve de manera indirecta la sobrevivencia de neuronas dopaminérgicas y GABAérgicas, además de que parece protegerlas sólo de los efectos de la neurotoxina MPTP (45, 70, 118).

FACTOR SEMEJANTE A LA INSULINA (IGF)

Aunque la insulina, el IGF-I y el IGF-II se expresan en varias estructuras cerebrales durante el desarrollo, su papel funcional ha sido poco estudiado (18, 141). Empero, estos factores en condiciones de cultivo estimulan la sobrevivencia neuronal, la incorporación de dopamina y la actividad de la TH (91, 151).

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF)

La capacidad de estimular la proliferación y diferenciación de la glía, así como la sobrevivencia de algunos tipos neuronales, se ha establecido con EGF (77, 101, 122). Más recientemente se mostró que en animales lesionados con MPTP o 6-OHDA la infusión intraventricular de este factor compensa las alteraciones motoras; pero solamente en el primer caso induce un incremento en la reactivación del sistema dañado, aumentando la actividad de la TH (66, 137).

FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DE UNA LÍNEA CELULAR DE GLÍA (GDNF)

El GDNF es el factor que más recientemente ingresó a la lista; es una proteína básica glicosilada heterogéneamente con una EC₅₀ de 1 pM. Su uso en cultivo ha mostrado que estimula la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas, evitando que mueran durante tres semanas (tiempo récord); también estimula la maduración y el crecimiento de procesos neuríticos entre la población, y a diferencia de otros factores, no tiene efectos detectables en las neuronas GABAérgicas, por lo que hasta el momento se ha sugerido como un factor específico (105, 106). Con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se mostró su expresión en el cuerpo estriado, la *substantia nigra*, el tálamo del hipocampo, la corteza, el cerebelo, la médula espinal y en astrocitos tipo 1 (106, 142, 152, 157).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

A partir de las evidencias generadas por el uso de los trasplantes de neuronas dopaminérgicas fetales, células cromafines y más recientemente líneas celulares productoras de dopamina, se han planteado dos teorías que no son excluyentes.

La teoría dopaminérgica establece que es necesario restablecer el aporte de dopamina para que se compensen las alteraciones motoras. De aquí que es prioritario que en los próximos años se establezcan las condiciones en las que se garantice la supervivencia del total de células trasplantadas, pues como ya se señaló, menos de 1% sobrevive. Es prudente señalar que incrementar el número de células por trasplante no ha sido una solución, pues con esta práctica el número de células viables por trasplante es aún menor.

La segunda teoría deriva de los efectos tróficos provocados por los trasplantes de células cromafines y estriales, por lo que se la ha denominado teoría trófica de los trasplantes. En este contexto es importante determinar los eventos intracelulares que tienen lugar durante la reactivación de las neuronas dopaminérgicas.

Considerando los fundamentos de ambas teorías es fácil conceptualizar un modelo de la interacción de algunas estructuras cerebrales con los trasplantes, como se muestra en la figura XVII.7. Este modelo plantea que el trasplante restablece parcialmente el aporte de dopamina (DA) y secreta factores neurotróficos (FNT), los que a su vez favorecen la secreción endógena de otros factores en el tejido hospedero, dando como resultado cambios funcionales en ambos hemisferios del cerebro, lo que finalmente promueve la reactivación del sistema nigroestriatal remanente.

Con las evidencias generadas por el uso de factores de crecimiento se

puede proponer que una terapia factible para prevenir la muerte de las neuronas dopaminérgicas en los pacientes sería el uso de un coctel de factores tróficos aplicado obviamente durante los estadios iniciales de la enfermedad. Sin embargo, esto dependerá de la colaboración multidisciplinaria que se establezca, así como de los recursos que para este propósito se destinen.

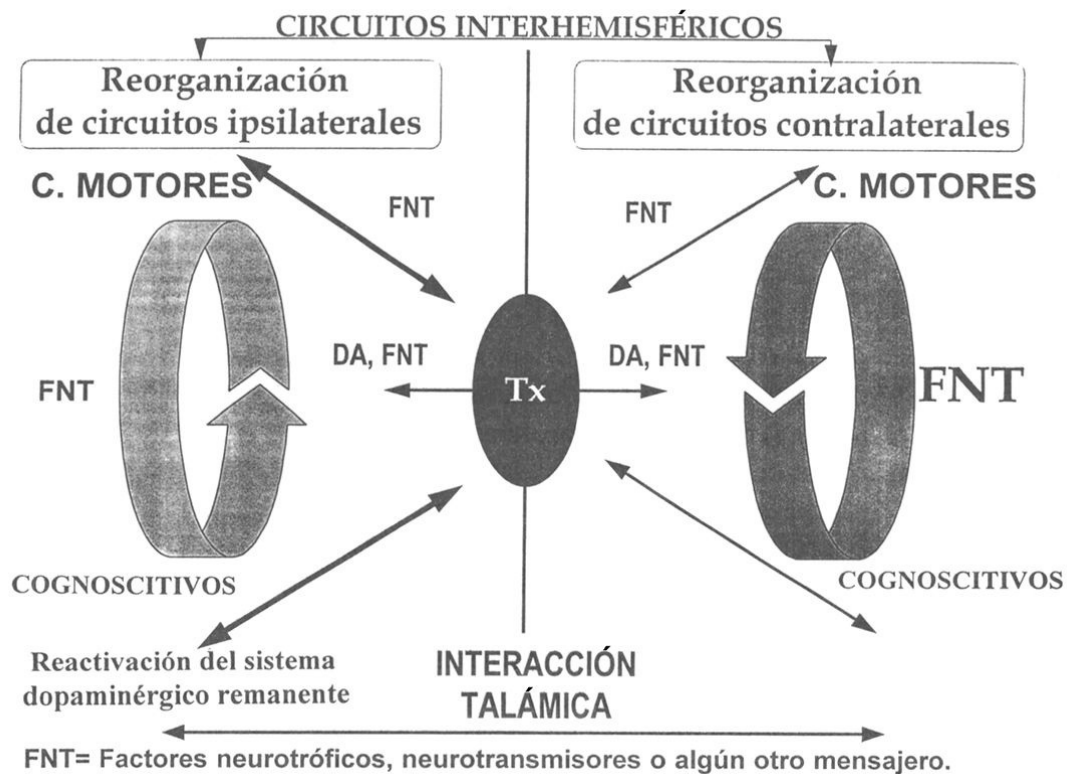


FIGURA XVII.7. Modelo de interacción de algunas estructuras cerebrales con los trasplantes.

Acorde con lo anterior, el estudio multidisciplinario de los factores tróficos del tipo del NGF, BDNF, NT-3 GDNF, FGFs, EGF y otros que están por descubrirse, son fundamentales para establecer parte de los requerimientos anteriores, además de que serán útiles para un entendimiento integral de los mecanismos de la plasticidad cerebral.

De lo anterior, es evidente que el uso de los trasplantes intracerebrales en los próximos años se combinará con factores neurotróficos, lo que seguramente pondrá en claro la dinámica de la interacción trasplante-hospedero, pero además ayudará al mayor entendimiento de los procesos de plasticidad cerebral que tienen lugar a lo largo de la vida de los organismos. Los efectos que se han dado a conocer en organismos juveniles presentan ciertas limitaciones en organismos seniles, y dado que los problemas de neurodegeneración son más frecuentes en la vejez, es necesario estudiar los efectos de los diferentes factores, así como de sus mecanismos en las distintas etapas de la ontogenia de los organismos.

En conclusión, se podría resumir diciendo que los trasplantes al cerebro se han desarrollado hasta hoy como una poderosa herramienta terapéutica, cuyos alcances y limitaciones no se conocen aún muy bien.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por FIIRESIN, Conacyt 1150-N9207, DGAPA IN202792. Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Jesús Méndez Franco y a Fernando Carbajal Esquivel por su apoyo técnico en algunas fases de la experimentación de nuestro laboratorio, y a la señora María Teresa Torres Peralta por su ayuda en la preparación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahlskog, J. E., Kelly, P. J. y Stoddard, S. (1990). "Adrenal medullary transplantation into the brain for the treatment of Parkinson's disease: clinical outcome y neurochemical studies". *Mayo Clin. Proc.* 65: 305-328.
2. Altar, C. A., Boylan, C. B., Jackson, C., Hersheron, S., Miller, J., Wiegand, S. J., Lindsay, R. M. y Hyman, C. (1992). "Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigro-striatal dopamine turnover in vivo". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 11347-11351.
3. Andén, N. E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larson, K., Olson, L. y Ungerstedt, U. (1966). "Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon". *Act. Physiol. Scand.* 67: 313-326.
4. Apuzzo, M. L. J., Neal, J. H. y Waters, C. H. (1990). "Utilization of unilateral and bilateral stereotactically placed adrenomedullary-striatal autografts in Parkinsonian humans: rationale, techniques, and observations". *Neurosurg.* 26: 746-757.
5. Arbuthnott, G., Dunnett, S. y MacLeod, L. (1985). "Electro-physiological properties of single units in dopamine rich mesencephalic transplants in rat brain". *Neurosci. Lett.* 57: 205-210.
6. Bakay, R. A. E., Barrow, D. L. y Fiandaca, M. S. (1987). "Biochemical and behavioral correction of MPTP-like syndrome by fetal cell transplantation". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 495: 623-640.
7. Bankiewicz, K. S., Plunkett, R. J., Jacobowitz, D., Porfino, L., DiPorzio, U., London, W. T., Kopin, I. J. y Oldfield, E. H. (1990). "The effect of fetal mesencephalon implants on primate MPTP-induced parkinsonism". *J. Neurosurg.* 72: 231-244.
8. Bean, A. J., Elde, R., Cao, Y., Oellig C., Tamminga, C., Goldstein, M., Petterson, R. F. y Hökfelt, T. (1991). "Expression of acidic and basic fibroblast growth factor in the *substantia nigra* of the rat, monkey and human". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 10237-10241.
9. Beck, K. D., Knüsel, B. y Hefti, F. (1993). "The nature of the trophic action of brain derived

- neurotrophic factor, des(1-3)-Insulin-like growth factor-1, and basic fibroblast growth factor on mesencephalic dopaminergic neurons developing in culture”. *Neurosci.* 52: 855-866.
10. Becker, J. B. y Freed, W. J. (1988). “Adrenal medulla grafts enhance functional activity of the striatal dopamine system following *substantia nigra* lesions”. *Brain Res.* 462: 401-406.
 11. Becker, J. B., Curran, E. J. y Freed, W. (1990). “Adrenal medulla grafts induced recovery of function in an animal model of Parkinson’s disease: Possible mechanisms of action”. *Canad. J. Psychol.* 44: 293-310.
 12. Björklund, A. y Stenevi, U. (1979). “Reconstruction of the nigro-striatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants”. *Brain Res.* 177: 555-560.
 13. Björklund, A. y Stenevi, U. (1985). “Intracerebral neural grafting: A Historical perspective”. En: A. Björklund y U. Stenevi (comps.). *Neural Grafting in the Mammalian CNS*. Elsevier: 1-14.
 14. Blunt, S. B., Jenner, P. y Marsden, C. D. (1991a). “The effect of chronic L-DOPA treatment on the recovery of motor function in 6-hydroxydopamine lesioned rats receiving ventral mesencephalic grafts”. *Neurosci.* 40: 453-464.
 15. Blunt, S. B., Jenner, P. y Marsden, C. D. (1992). “Motor function, grafts survival and gliosis in rats with 6-OHDA lesions and fetal ventral mesencephalic grafts chronically treated with L-DOPA and carbidopa”. *Exp. Brain Res.* 88: 326-340.
 16. Bohn, M. C., Goldstein, M. y Black, I. B. (1981). “Role of glucocorticoids in expression of the adrenorgic honotype in rat embryonic adrenal gland”. *Dev. Biol.* 82: 1-10.
 17. Bohn, M. C., Cupit, L., Marciano, F. y Gash, D. M. (1987). “Adrenal medulla grafts enhance recovery of striatal dopaminergic fibers”. *Science* 237: 913-916.
 18. Bondy, C. A. (1991). “Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons”. *J. Neurosci.* 11: 3442-3455.
 19. Broadwell, R. D., Charlton, H. M., Ebert, P., Hickey, W. F., Villegas, H. C. y Wolf, A. L. (1990). “Angiogenesis and blood barrier bamer in solid and dissociated cell grafts within the CNS”. *Prog. Brain Res.* 2: 95-101.
 20. Brundin, P., Nilssen, O. G., Gage, F. M. y Björklund, A. (1985). “Cyclosporine increases survival of croso-species intrastratial grafts of embryonic dopamine-containing neurons”. *Exp. Brain Res.* 60: 204-208.
 21. Brundin, P., Strecker, R. E. y Clarke, D. J. (1988a). “Can human fetal dopamine neuron grafts provide a therapy for Parkinson’s disease?” *Prog. Brain Res.* 78: 441-448.
 22. Brundin, P., Strecker, R. E., Widerer, H., Clarke, D. U., Nilsson, O. G., Astedt, B., Lindvall, O. y

- Björklund, A. (1988b). "Human fetal dopamine neurons grafted in rat model of Parkinson's disease: immunological aspects, spontaneous and drug induced behavior, and dopamine release". *Exp. Brain Res.* 70: 192-208.
23. Carder, R. K., Snyder-keller, A. M. y Lund, R. D. (1988). "Behavioral and anatomical correlates of immunologically induce rejection of nigral xenografts". *J. Comp. Neurol.* 277: 391-402.
 24. Carlsson, A., Lindqvist, M. y Magnusson, T. (1957). "3,4-Dihydroxy-phenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonist". *Nature* 180: 1200.
 25. Carpenter, M. B. (1987). "Anatomy of the basal ganglic". En: P. J. Vinken, G. B. Bruyr y H. L. Klawaus (comps.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier Sci. Nueva York, p. 118.
 26. Chéramy, A., Leviel, V., Dandet, F., Guiber, B., Chesselet, M. F. y Glowinski, H. (1981). "Involvement of the thalamus in the reciprocal regulation of the two nigro-striatal dopaminergic pathways". *Neurosci.* 6: 2657-2658.
 27. Cintra, A., Cao, Y., Oellig, C., Tinner, B., Bortolotti, F., Goldstein, M., Petterson, R. F. y Fuxe, K. (1991). "Basic FGF is present in dopaminergic neurons of the ventral midbrain of the rat". *Neurorep.* 2: 597-600.
 28. Creese, I. Burt, D. R. y Snyder, S. R. (1977). "Dopamine receptor binding enhancement correlates with lesion-induced behavioral supersensitivity". *Science* 197: 596-598.
 29. Curran, E. J. y Becker, J. B. (1991). "Changes in blood-brain barrier permeability are associated with behavioral and neurochemical indices of recovery following intraventricular adrenal medulla grafts in an animal model of Parkinson's disease". *Exp. Neurol.* 114: 184-192.
 30. Dahlström, A. y Fuxe, K. (1964). "Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons". *Acta Physiol. Scand.* 62 (Suppl. 232): 1-55.
 31. Date, I., Felton, S. Y. y Felton, D. L. (1990). "Cograft of adrenal medulla with peripheral nerve enhance survivability of transplanted adrenal chromaffin cells and recovery of the host nigro-striatal dopaminergic system in MPTP-treated young adult mice". *Brain Res.* 537: 33-39.
 32. Dawson, T. M., Dawson, V. L., Freed, B., Fisher, L. D., Hunt, W. A. y Wamsky, H. K. (1991). "Functional recovery of supersensitive dopamine receptors after intrastriatal grafts of fetal *substantia nigra*". *Exp. Neurol.* 111: 282-292.
 33. Demis, D. S., Blaschko, H. y Welch A. D. (1955). *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 113: 14.
 34. Doucet, B., Brundin, P., Descarries, L. y Björklund, A. (1990). "Effect of prior dopamine denervation on survival and fibre outgrowth from intrastriatal fetal mesencephalic grafts". *Eur. J.*

Neurosci. 2: 279-290.

35. Doupe, A. J., Laudis, S. C. y Patterson, P. H. (1985). "Environmental influences in the development of neural crest derivatives: Glucocorticoids, growth factor, and chromaffin cell plasticity". *J. Neurosci.* 5: 2119-2142.
36. Drucker Colín, R., Madrazo, I., Ostrosky-Solís, F., Shkurovich, M., Franco, R. y Torres, C. (1988). "Adrenal medullary tissue transplants in the caudate nucleus of Parkinson's patients". *Prog. Brain Res.* 78: 567-574.
37. Drucker Colín, R., Verdugo-Díaz, L., Méndez, M., Carrillo-Ruiz, J., Morgado-Valle, C., Hernández-Cruz, A. y Corkidi, G. (1994). "Comparison between low frequency magnetic (LFM) field stimulation and nerve growth factor (NGF) treatment of cultured chromaffin cells, on neurite growth, noradrenaline release, excitable properties and grafting in nigrostriatal lesioned rats". *Mol. Cell. Neurosci.* 5: 485-498.
38. Dunnett, S. B., Björklund, A., Stenevi, U. e Iversen, S. D. (1981). "Grafts of embryonic *substantia nigra* reinnervating the ventrolateral striatum ameliorate sensorimotor impairments and akinesia in rats with 6-OHDA lesions of the nigro-striatal pathway". *Brain Res.* 229: 209-217.
39. Dunnett, S. B., Björklund, A. y Stenevi, U. (1983). "Dopamine-rich transplants in experimental parkinsonism". *Trends Neurosci.*, pp. 266-270.
40. Dunnett, S. B., Wishaw, I. Q., Rogers, D. C. y Jones, G. M. (1987). "Dopamine rich grafts ameliorate whole body motor asymmetry and sensory neglect but not independent limb use in rats with hydroxydopamine lesions". *Brain Res.* 415: 63-78.
41. Dunnett, S. B., Hernández, T. D., Summerfield, A., Jones, G. H. y Arbuthnott, G. (1988). "Graft-derived recovery from 6-OHDA lesions: specificity of ventral mesencephalic graft tissue". *Exp. Brain Res.* 71: 411-424.
42. Dunnett, S. B., Rogers, D. C. y Richards, S. H. (1989). "Nigro-striatal reconstruction after 6-OHDA lesions in rats: combination of dopamine-rich nigral grafts and nigro-striatal 'bridge' grafts". *Exp. Brain. Res.* 75: 523-535.
43. Escandón, E., Soppet, D., Rosenthal, A., Mendoza-Ramírez, J. L., Szönyl, E., Burton, L. E., Henderson, C. E., Parada, L. F. y Nickolics, K. (1994). "Regulation of neurotrophin receptor expression during embryonic and postnatal development". *J. Neurosci.* 14: 2054-2068.
44. Fahn, S. (1989). "The history of parkinsonism". *Mov. Disor.* 4 Suppl. 1, S2-S10.
45. Ferrari, G., Minozzi, M. C., Toffano, G., Leon, A. y Skaper, S. D. (1989). "Basic fibroblast growth factor promotes the survival and development of mesencephalic neurons in culture". *Dev.*

Biol. 133: 140-147.

46. Fisher, L. J., Jinnah, H. A., Kale, L. C., Higgins, G. A. y Gage, F. H. (1991). "Survival and function of intrastriatal grafts of primary fibroblasts genetically modified to produce LDOPA". *Neuron* 6: 371-380.
47. Forno, L. S. y Langston, J. W. (1989). "Adrenal medullary transplants to the brain for Parkinson's disease. Neuropathology of an unsuccessful case". *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 48: 339.
48. Frank, F., Sturiale, C. y Gaist, G. (1988). "Adrenal medulla autograft in a human brain for Parkinson's disease". *Acta Neurochir.* 94: 39.
49. Freed, W. J., Perlow, M. J., Karoums, F., Seiger, A., Olson, L., Hoffer, B. J. y Wyatt, R. J. (1980). "Restoration of dopaminergic function by grafting of fetal rat *substantia nigra* to the Caudate nucleus: Long-term behavioral, biochemical, and histochemical studies". *Ann. Neurol.* 8: 510-519.
50. Freed, W. J., Worihsa, J., Spoor, E., Joffer, B., Olson, L., Seiger, A. y Wyatt, R. J. (1981). "Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion induced rotational behavior". *Nature* 292: 531-532.
51. Freed, W. J., Olson, L., Ko, G., Morihisa, J. M., Niehoff, D., Strömberg, I., Hohar, M., Joffer, B. J. y Wyatt, R. J. (1985). "Intraventricular *substantia nigra* and adrenal medulla grafts: of action and (3H) Spiroperidol Autoradiography". En: A. Björklund y U. Stenevi (comps.). *Neural grafting in the mammalian CNS*. Elsevier. Amsterdam, pp. 345-351.
52. Freed, W. J., Patel-Vaidya, U. y Geller, H. M. (1986). "Properties of PC-12 pheochromocytoma cells transplanted to the adult rat brain". *Exp. Brain Res.* 63: 557-566.
53. Freed, W. J., Poltorak, M. y Becker, A. B. (1990). "Intracerebral adrenal medulla grafts". *A. Review Exp. Neurol.* 110: 139-166.
54. Freed, W. J. (1993). "Neural transplantation prospects for clinical use". *Cell Transpl.* 2: 13-31.
55. Freund, T. F., Bolam, J. P., Björklund, A., Stenevi, U., Dunnett, S. B., Powell, J. F. y Smith, A. D. (1985). "Efferent synaptic connections of grafted dopaminergic neurons reinnervating the host neostriatum: a tyrosine hydroxylase immunocytochemical study". *J. Neurosci.* 5: 603-616.
56. Friedmann, W. J., Olson, L. y Persson, H. (1991). "Cells that express brainderived neurotrophic factor mRNA in the developing postnatal brain". *Eur. J. Neurosci.* 3: 688-697.
57. Gage, F. J., Stenevi, U., Carlo-Fedts, T., Foster, G., Björklund, A. y Aguayo, A. L. (1985). "Anatomical and functional consequences of grafting mesencephalic neurons into a peripheral nerve 'Bridge' connected to the denervated striatum". *Exp. Brain Res.* 60: 584-589.

58. Gage, F. J., Tuszynski, M., Yoshida, K. y Higgins, G. (1991). "Nerve growth factor expression and function in the CNS". En: F. Hefti, P. Bachet, B. Will y Y. Christen (comps.). *Growth Factors and Alzheimer Disease*. Springer Hedelberg, pp. 106-116.
59. Gall, C. M., Gold, S. J., Isackson, P. J. y Seroogy, K. B. (1992). "Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA are expressed in ventral midbrain regions containing dopaminergic neurons". *Mol. Cell Neurosci.* 3: 56-63.
60. García, E., Ríos, C. y Sotelo, J. (1992). "Ventricular injection of nerve growth factor increases dopamine content in the striata of MPTP-treated mice". *Neurochem. Res.* 17: 979-982.
61. Gaudin, D. P., Roiux, L. y Bedard, P. J. (1990). "Fetal dopamine neuron transplants prevent behavioral supersensitivity induced by repeated administration of L-dopa in the rat". *Brain Res.* 506: 166-168.
62. Goetz, C. G., Tanner, C. M., Penn, R. D., Shnon, K. M. y Klawans, H. L. (1988). "Efficacy of intrastriatal adrenal medulla transplant in Parkinson's disease". *Neurol.* 38 (Suppl. 1): 142.
63. Gopinath, G., Shetty, A. K. y Tandon, P. N. (1991). "Aging changes in the transplants of fetal *substantia nigra* grafted to striatum of adult rat". *Neurosci.* 40: 429-443.
64. Graybiel, A. M. y Ragsdale, C. W. (1979). "Fiber connections of the basal ganglia". *Prog. Brain Res.* 52: 239-284.
65. Graybiel, A. M. y Ragsdale, C. W. Jr. (1983). "Biochemical Anatomy of the Striatum". En: P. C. Ewson (comp.). *Chemical Neuroanatomy*. Raven Press. Nueva York, pp. 427-504.
66. Hadjiconstantinou, M., Fitkin, J. G., Dalia, A. y Neff, N. H. (1991). "Epidermal growth factor enhances striatal dopaminergic parameters in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-treated mouse". *J. Neurochem.* 57: 479-482.
67. Hansen, J. T., Notter, M. F. D., Okawara, S. H. y Gash, D. M. (1988). "Organization, fine structure and viability of the human adrenal medulla: considerations for neural transplantation". *Ann. Neurol.* 24: 599-609.
68. Hansen, J. T., Bing, G. y Notter, M. F. D. (1989). "Adrenal chromaffin cells as transplants in animal models of Parkinson's disease". *J. Elec. Microsc. Tech.* 12: 308-315.
69. Hansen, J. T., Fiandaca, M. S., Kordower, J. H., Notter, M. F. D. y Gash, D. M. (1990). "Striatal adrenal medulla sural nerve cograf in hemiparkinsonian monkeys. Chapter 64". *Progress in Brain Res.* 82: 573-580.
70. Harikka, J., Staufenbiel, M. y Lübbert, H. (1992). "Cyclic AMP, but not basic FGF, increases in the in vitro survival of mesencephalic dopaminergic neurons and protects them from MPP⁺:

induced degeneration". *J. Neurosci. Res.* 32: 190-201.

71. Hefti, F., Hartikka, J. y Schlumpf, M. (1985). "Implantation of PC12 cells into the corpus striatum of rats with lesions of the dopaminergic nigro-striatal neurons". *Brain Res.* 348: 283-288.
72. Herman, J. P., Choulli, K. y Le Moal, M. (1986). "Hyper-reactivity to amphetamine in rats with dopaminergic grafts". *Exp. Brain Res.* 60: 521-526.
73. Herman, J. P., Lupp, A., Abrous, N., Le Moal, M., Hertting, G. y Jackisch, R. (1988). "Intrastriatal dopaminergic grafts restore inhibitory control over striatal cholinergic neurons". *Exp. Brain Res.* 73: 236-240.
74. Herman, M. R., Schulz, C. A. y Claude, P. (1992). "Effects of NGF and glucocorticoid on NGF receptor immunolabeling of cultured Rhesus adrenal chromaffin cells". *Exp. Cell. Res.* 200: 370-378.
75. Hirsch, E. C., Duyckaerts, C. y Javoy-Agid, F. (1990). "Does adrenal graft enhance recovery of dopaminergic neurons in Parkinson's disease?" *Ann. Neurol.* 27: 676-682.
76. Hoffman, P. C., Hemasendinger, L., Kotakec, W. y Helher, A. (1983). "Enhanced dopamine cell survival in reaggregates containing telencephalic target cells". *Brain Res.* 274: 275-281.
77. Honegger, P. y Guentert-Lauber, B. (1983). "Epidermal growth factor (EGF) stimulation of cultured brain cells. I. Enhancement of the developmental increase in glial enzymatic activity". *Dev. Brain Res.* 11: 245-251.
78. Horellou, P., Brundin, P., Kalen, P., Mallet, J. y Björklund, A. (1990). "In vivo release of DOPA and dopamine from genetically engineered cells grafted to the denervated rat striatum". *Neuron* 5: 393-402.
79. Hurtig, H., Joyce, J., Sladek, J. R. y Trojanowski, J. Q. (1989). "Postmortem analysis of adrenal-medulla-to-caudate autograft in a patient with Parkinson's disease". *J. Neurol.* 25: 607-614.
80. Hyman, C., Hofer, H., Barde, Y. A., Juhasz, W., Yancopoulos, G. D., Squinto, S. P. y Lindsay, R. W. (1991). "BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the *substantia nigra*". *Nature* 350: 230-232.
81. Hyman, C. M., Juhasz, C., Radziejewski, C. y Lindsay, R. M. (1991). "Effects of BDNF and NT-3 on dopaminergic and GABAergic neurons in the rat ventral mesencephalic cultures". *Soc. Neurosci. Abstr.* 17: 908.
82. Itakura, T., Kamei, I., Nakai, K., Nakakita, K., Imai, H. y Komai, N. (1988). "Autotransplantation of the superior cervical ganglion into the brain". *J. Neurosurg.* 68: 955-959.

83. Iversen, L. C. (1973). "Actions of 6-hydroxy dopamine on catecholamine containing neurons in the central nervous system". En: *Adv. in Neurology* 3: 243-252. Raven Press.
84. Jackson, A. y Crossman, A. R. (1981). "Basal ganglia and other different projections to the peribrachial region in the rat: study using retrograde and antegrade transport of horseradish peroxidase". *Neurosci.* 6: 1537-1549.
85. Jiao, S., Zhang, W., Cao, J., Zhang, Z., Wang, H., Ding, M., Zhang, Z., Sun, J., Sun, Y. y Shi, M. (1988). "Study of adrenal medullary tissue transplantation to striatum in Parkinsonism". *Prog. Brain Res.* 78: 575-580.
86. Jonsson, G. (1980). "Chemical neurotoxines as denervation tools in neurobiology". *Ann. Rev. Neurosci.* 3: 169-187.
87. Joyce, J. N. y Marshall, J. F. (1985). "Striatal topography of D-2 receptor correlates with indexes of cholinergic neuron localization". *Neurosci. Lett.* 53: 127-131.
88. Joyce, J. N. y Marshall, J. F. (1987). "Quantitative autoradiography of dopamine D-2 sites in rat caudate-putamen: localization to intrinsic neurons and rat to neocortical afferents". *Neurosci.* 20 (3): 773-795.
89. Kamo, H., Kim, S. U., McGeer, P. L., Tago, H. y Shin, D. H. (1987). "Transplantation of cultured human adrenal chromaffin cells into 6-hydroxydopamine-lesioned rat brain". *Synapse* 1: 324-328.
90. Kelly, P. J., Ahlskog, J. E., VanHeerden, J. A., Carmichael, S. W., Stoddard, S. y Bell, G. N. (1989). "Adrenal medullary autograft transplantation into the striatum of patients with Parkinson's disease". *Mayo Clin. Proc.* 64: 282-290.
91. Knüsel, B., Michel, P. P., Shwaber, J. S. y Hefti, F. (1990). "Selective and nonselective stimulation of central cholinergic and dopaminergic development in vitro by nerve growth factor, basic fibroblast growth factor, epidermal growth factor, insulin and insulin-like growth factors I and II". *J. Neurosci.* 10: 558-570.
92. Knüsel, B., Winslow, J. W., Rosenthal, A., Burton, L. E., Seid, D. P., Nickolics, K. y Hefti, F. (1991). "Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 961-965.
93. Knüsel, B., Beck, K. D., Winslow, J. D., Rosenthal, A., Burton, L. E., Widmer, H. R., Nikolics, K. y Hefti, F. (1992). "Brain-derived neuro-trophic factor administration protects basal forebrain cholinergic but not nigral dopaminergic neurons from degenerative changes after axotomy in the adult rat brain". *J. Neurosci.* 12: 4391-4402.
94. Kordower, J. H., Fiandaca, M. S., Notter, M. F. D., Hansen, J. T. y Gash, D. M. (1990). "NGF-

like thopic support from peripheral nerve grafted rhesus adrenal chromaffin cells". *J. Neurosurg.* 73: 418-428.

95. Kordower, J. H., Cochran, E. y Penn, R. (1991). "Putative chromaffin cell survival and enhanced host derived TH-fiber innervation following a functional adrenal medulla autograft for Parkinson's disease". *Ann. Neurol.* 29: 405-412.
96. Kordower, J. H., Felten, D. L. y Gash, D. M. (1992). "Neural grafting for Parkinson's disease". En: C. W. Olanow y A. Lieberman (comps.). *Scientific Basis for Therapy in Parkinson's Disease*. Parthenon Press, pp. 47-68.
97. Langston, J. W., Ballard, P. A., Tetrud, J. W. e Irwin, I. (1983). "Chronic parkinsonism in humans due to e product of mependive-analog synthesis". *Science* 219: 979-980.
98. Langston, J. W., Irwin, I., Laugston, E. B. y Forno, L. S. (1984). "1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺): identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the *substantia nigra*". *Neurosci. Lett.* 48: 87-92.
99. Langston, J. W. e Irwin, I. (1986). "MPTP: Current concepts and controversies". *Clin. Neuropharmacol.* 9: 485-507.
100. Leonard, S., Luthman, D., Logel, J., Luthman, J., Antle, C., Freedman, R. y Hoffer, B. (1993). "Acidic and basic fibroblast growth factor mRNA are increased in striatum following MPTP-induced dopamine neurofiber lesion: assay by quantitative PCR". *Mol. Brain Res.* 18: 275-284.
101. Leutz, A. y Schachner, M. (1981). "Epidermal growth factor stimulates DNA: synthesis of astrocytes in primary cerebellar cultures". *Cell Tiss. Res.* 220: 393-404.
102. Levi-Moltanccini, R. y Hamburger, V. A. (1953). "Diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo". *J. Exp. Zool.* 123: 233-287.
103. Lieberman, A. N., Ransohoff, J. y Koslow, M. (1988). "Adrenal medullary to caudate nucleus transplant as an effective treatment for advanced Parkinson's disease". *Neurol.* 38 (Suppl. 1): 142.
104. Lillien, L. E. y Claude, P. (1985). "Nerve growth factor is a mitogen for cultured chromaffin cells". *Nature* 317: 632-634.
105. Lin, L. F. H., Doherty, D. H., Lile, J. D., Bektesh, S. y Collins, F. (1993). "GDNF: A glial cell line-derived neurotrophic factor for dopaminergic neurons". *Science* 260: 1130-1132.
106. Lin, L. F., Zhang, T. J., Collins, F. y Armes, L. G. (1994). "Purification and initial

- characterization of rat B-49 glial cell line-derived neurotrophic factor". *J. Neurochem.* 63: 758-768.
107. Lindvall, O. y Björklund, A. (1978a). "Organization of catecholamine neurons in the rat central nervous system". En: L. L. Iversen, S. D. Inversen y S. H. Snyder (comps.). *Chemical pathway in the brain*. Plenum Press. Nueva York, pp. 139-231.
 108. Lindvall, O. y Björklund, A. (1978b). "Anatomy of dopaminergic neuron systems in the rat brain". *Adv. Biochem Psychopharmacol.* 19: 1-23.
 109. Lindvall, O., Backlund, E. O., Farde, L., Sedvall, G., Freedman, R., Hoffeter, B., Nobin, A., Seigerland, A. y Olson, L. (1987). "Transplantation in Parkinson's Disease: two cases of adrenal medullary grafts to the putamen". *Ann. Neurol.* 22: 457-468.
 110. Lindvall, O. (1989). "Transplantation into the human brain: Present status and future possibilities". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* (Suppl.), pp. 39-54.
 111. Lindvall, O., Brundin, P. y Widner, H. (1990). "Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease". *Science* 247: 575-577.
 112. Livett, B. C. (1984). "Adrenal Medullary Chromaffin cells in vitro". *Physiol. Rev.* 64: 1103-1161.
 113. López-Lozano, J. J., Bravo, G. y Abascal, T. A. (1990). "Long-term study of Parkinson's patients subjected to autoimplants of perfused adrenal medulla into the caudate nucleus". *Transplant. Proc.* 22: 2243-2246.
 114. Madrazo, I., Drucker-Colín, R., Díaz, V., Martínez-Mata, J., Torres, C. y Becerril, J. J. (1987). "Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease". *New Engl. J. Med.* 316: 831-834.
 115. Mahalik, T. J., Strömberg, I., Gerharott, G. A., Granholm, A. Ch., Seiger, A., Bygdeman, M., Olson, L., Hoffer, B. J. y Finger, T. E. (1989). "Human ventral mesencephalic xenografts to the catecholamine-depleted striata of Athymic rats: Ultrastructure and immunocytochemistry". *Synapse* 4: 19-29.
 116. Maisonpierre, P. C., Belluscio, L., Friedman, B., Alderson, R. F., Wiegand, S. J., Fouth, R. F., Lindsay, R. M. y Yancopoulos, G. D. (1990). "NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression". *Neuron* 5: 501-509.
 117. Marshall, J. F., Navarrete, R. y Joyce, J. N. (1989). "Decreased striatal D, binding density following mesotelencephalic 6-hydroxydopamine injections: an autoradiographic analysis". *Brain Res.* 493: 247-257.
 118. Matsuda, S., Saito, H. y Nishiyama, N. (1990). "Effect of basic fibroblast growth factor on

neurons cultured from various regions of postnatal rat brain". *Brain Res.* 520: 310-316.

119. Meador-Woodroff, L. J., Mansour, A., Bunzoco, J. R., Nau Tol, H. H. M., Watson, S. L. y Civelli, O. (1989). "Distribution of Dz dopamine receptor mRNA in rat brain". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 7625-7628.
120. Mendoza-Ramírez, J. L., Aguilar-Roblero, R., Zainos-Rosales, A. y Drucker Colín, R. (1991). "Fetal *substantia nigra* and adrenal medullary grafts placed contralateral to the nigrostriatal lesion side induce a decrease in turning behavior but not in dopamine receptor density". *Res. Neurol. and Neurosci.* 3: 177-185.
121. Moore, R. Y. y Bloom, F. E. (1978). "Central catecholamine neuron system: anatomy and physiology of the dopamine systems". *Ann. Rev. Neurosci.* 1: 129-169.
122. Morrison, R. S., Kornblum, H. I., Leslie, F. M. y Bradshaw, R. A. (1987). "Trophic stimulation of cultured neurons from neonatal rat brain by epidermal growth factor". *Science* 238: 72-75.
123. Müller, T. H. y Unsicker, K. (1986). "Nerve Growth factor and dexamethasone modulate synthesis and storage of catecholamines in cultured rat adrenal medullary cells: dependence en Post natal age". *J. Neurochem.* 46 (2): 516-524.
124. Neve, K. A., Altor, C. A., Wong, C. A. y Marshall, J. F. (1984). "Quantitative analysis of (3H) Spiroperidol binding to rat forebrain sections: Plasticity of nostriatal dopamine receptors after nigro-striatal injury". *Brain Res.* 302: 9-18.
125. Neve, K. A., Neve, R. L., Fidel, S., Janowsky A. y Higgins, G. A. (1991). "Inerveased abundance of alternatively spliced forus of D-2 dopamine receptor mRNA after denervation". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 2802-2806.
126. Nieoullon, A., Cheramy, A. y Glowinski, J. (1977). "Release of dopamine in vivo from cat *substantia nigra*". *Nature* 266: 375-377.
127. Nishino, J., Ono, T., Shibata, R., Kawamata, S., Watanabe, J., Shiozaka, S., Tohyama, M. y Karadi, Z. (1988). "Adrenal medullary cells transmute into dopaminergic neurons in dopamine-depleted rat caudate and ameliorate motor disturbances". *Brain Res.* 445: 325-337.
128. Notter, M. F. D., Hansen, J. T., Okawara, S. y Gash, D. M. (1989). "Rodent and primate adrenal medullary cells in vitro: pherotypic plasticity in response to coculture with C-6 gliona cells or NGF". *Exp. Brain Res.* 76: 38-46.
129. Ogawa, M., Ishikawa, T. y Ohta, O. (1986). "Transdifferentiation of endocrine chromaffin cells into neuronal cells. Chapter 7". *Curr. topics in Develop. Biol.* 20: 99-110.
130. Olanow, C. W., Cahill, D. y Cox, C. (1988). "Autologous transplantation of adrenal medulla to

- caudate nucleus in Parkinson's disease". *Neurol.* 38(1): 142-150.
131. Olanow, C. W., Koller, W. y Goetz, C. G. (1990). "Autologous transplantation of adrenal medulla in Parkinson's disease: 18 month results". *Arch. Neurol.* 47: 1286-1289.
 132. Olson, L. (1990). "Grafts and growth factors in CNS. Basic Science with clinical promise stereotact". *Funct. Neurosurg.* 54: 250-267.
 133. Otto, D. y Unsicker, K. (1990). "Basic FGF reverses chemical and morphological deficits in the nigro-striatal system of MPTP treated mice". *J. Neurosci.* 10: 1912-1921.
 134. Otto, D. y Unsicker, K. (1993). "FGF-2 modulates dopamine and dopamine-related striatal transmitter system in the intact and MPTP-lesioned mouse". *Eur. J. Neurosci.* 5: 927-932.
 135. Perlow, M. J., Freed, W. J., Hoffer, B. J., Seiger, A., Olson L. y Wyatt, R. F. (1979). "Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigro-striatal dopamine system". *Science* 204: 643-647.
 136. Pezzoli, G., Fahn, S., Dwork, A., Truona, D. D., De Yeberos, J. G., Jackson-Lewis, V., Herbert, J. y Cadet, J. L. (1988). "Non-chromaffin tissue plus nerve growth factor reduces experimental parkinsonism in aged rats". *Brain Res.* 459: 398-403.
 137. Pezzoli, G., Zecchinelli, A., Ricciardi, S., Burke, R. E., Fahn, S., Scarlato, G. y Carenzi, A. (1991). "Intraventricular infusion of epidermal growth factor restores dopaminergic pathway in hemiparkinsonian rats". *Mov. Disord.* 6: 281-287.
 138. Reivich, G. y Kreutzberg, G. W. (1987). "The localization and distribution of high affinity (β -nerve growth factor binding sites of adult rat. A light microscopic autoradiographic study using (125 I) β -nerve growth factor". *Neurosci.* 20: 23-36.
 139. Rose, G., Gehardt, G., Stromberg, I., Olson, L. y Hoffer, B. (1985). "Mondamine release from dopamine-depleted rat caudate nucleus reinnervated by *substantia nigra* transplants. An in vivo electrochemicals study". *Brain Res.* 341: 92-100.
 140. Rosenstein, J. M. (1987). "Adrenal medulle grafts produce blood-brain barrier dysfunction". *Brain Res.* 414: 192-196.
 141. Rotwein, P. S., Burgess, K., Milbrandt, J. D. y Krause, J. E. (1988). "Differential expression of insulin-like growth factor genes in the rat central nervous system". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 265-269.
 142. Schaar, D. G., Sieber, B. A., Dreyfus, C. R. y Black, I. B. (1993). "Regional and cell-specific expression of GDNF in the rat brain". *Exp. Neurol.* 124: 368-371.
 143. Schultz, W. (1982). "Depletion of dopamine in the striatum as an experimental model of

parkinsonism: Direct effects and adaptative mechanisms". *Prog. Neurobiol.* 18: 121-166.

144. Seidl, K., Manthorpe, M., Varon, S. y Unsicker, K. (1987). "Differential effects of Nerve Growth Factor and ciliary Neuronotrophic Factor on Catecholamine Storage and catecholamine Synthosizing Enzymes of cultured rat chromaffin cells". *J. Neurochem.* 49 (1): 169-175.
145. Shaw, T. J. y Letournean, P. C. (1986). "Chromaffin cell heterogeneity of process formation and neuropeptide content under control and nerve growth factor-altered conditions in cultures of chick embryonic adrenal gland". *J. Neurosci. Res.* 16: 337-355.
146. Shelton, D. L. y Reichardt, L. F. (1986). "Studies on the expression of beta NGF gene in the central nervous system: level and regional distribution of NGF mRNA suggest that NGF functions as a trophic factor for several neuron populations". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 2714-2718.
147. Shetty, A. K., Gopinath, G. y Tandon, P. N. (1991). "Fetal nigral transplants in the lateral ventricle of adult rats. A long-term morphological study. Develop". *Neurosci.* 13: 1-10.
148. Simonds, G. R. y Freed, W. H. (1990). "Effects of intraventricular *substantia nigra* allografts as a function of donor age". *Brain Res.* 530: 12-19.
149. Sirinathsinghji, D. J. S. y Dunnett, S. B. (1991). "Increased proenkephalin mRNA levels in the rat neostriatal following lesion of the ipsilateral nigrostriatal dopamine pathway with 1methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺) reversal by embryonic nigral dopamine grafts". *Mol. Brain Res.* 9: 263-269.
150. Snyder-Keller, A. M. y Lund, R. D. (1990). "Amphetamine sensitization of stress-induced turning in animals given intrastriatal dopamine transplants in infancy". *Brain Res.* 514: 143-146.
151. Spina, M. B., Squinto, S. P., Miller, J., Lindsay, R. M. y Hyman, C. (1992). "Brain-derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: Involvement of glutathione system". *J. Neurochem.* 59: 99-106.
152. Springer, J. E., Mu, X., Bergmann, L. W. y Trojanowski, J. Q. (1994). "Expression of GDNF mRNA in rat and human nervous tissue". *Exp. Neurol.* 127: 167-170.
153. Steece-Collier, K., Collier, T. J., Sladek, C. D. y Sladek Jr., J. R. (1990). "Chronic levodopa impairs morphological development of grafted embryonic dopamine neurons". *Exp. Neurol.* 110: 201-208.
154. Strecker, R. E., Sharp, T., Brundin, P., Zetterstrom, T., Ungerstedt, U. y Björklund, A. (1987). "Autoregulation of dopamine release and metabolism by intraestriatal nigral grafts as revealed by intracerebral dialysis". *Neurosci.* 22: 169-178.

155. Strömberg, I., Herrera-Marschitz, M., Ungerstedt, U., Ebendal, T. y Olson, L. (1985). "Chronic implants of chromaffin tissue into the dopamine-denervated striatum. Effect of NGF on graft survival, fiber growth and rotational behavior". *Exp. Brain. Res.* 60: 335-349.
156. Strömberg, I., Almquist, P. y Bygdeman, M. (1989). "Human fetal mesencephalic tissue grafted to dopamine-denervated striatum of athymic rats: light- and electron- microscopical histochemistry and —*in vivo*— chronoamperometric studies". *J. Neurosci.* 9: 614-624.
157. Strömberg, I., Björklund, L., Johansson, M., Tomac, A., Collins, F., Olson, L., Hoffer, B. y Humpel, C. (1993). "Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in the developing but not adult striatum and stimulates developing dopamine neurons *in vivo*". *Exp. Neurol.* 124: 401-412.
158. Takagi, H., Shiosaka, S., Tohyama, M., Seuba, E. y Sekanaka, M. (1980). "Ascending components of the medial forebrain bundle from the lower brain stem in the rat, with special reference to raphe and catecholamine cell groups. A study by the HRP method". *Brain Res.* 193: 315-337.
159. Takei, K., Makano, Y., Shinozaki, T., Toya, S., Tsukade, Y. y Kohsaka, S. (1990). "Immunological rejection of grafted tissue in xenogenic neural transplantation". *Prog. Brain Res.* 82: 103-109.
160. Thoenen, H. y Tranzer, J. P. (1973). "The pharmacology of 6-hydroxydopamine". *Ann. Rev. Pharmacol.* 132: 169-180.
161. Tischler, A. S., Perlman, R. L., Nunnemacker, G., Morse, G. M., Delellis, R. A., Wolfe, H. J. y Sheard, B. E. (1982). "Long-term effects of dexamethasone and nerve growth factor on adrenal medullary cells cultured from young adult rats". *Cells Tiss. Res.* 225: 525-542.
162. Tomozawa, Y. S. y Appel, H. (1986). "Soluble striatal extracts enhance development of mesencephalic dopaminergic neurons *in vitro*". *Brain Res.* 399: 111-124.
163. Tooyama, I., Kawamata, T., Walker, D., Yamada, T., Hanai, K., Kimura, H., Iwane, M., Igarashi, K., McGeer, E. G. y McGeer, P. L. (1993). "Loss of basic fibroblast growth factor in *substantia nigra* neurons in the Parkinson's disease". *Neurol.* 43: 372-376.
164. Tresco, P. A., Winn, S. R., Tan, S., Jaeger, C. B., Greene, L. A. y Aebischer, P. (1992). "Polymer-encapsulated PC12 cells: Long-term survival and associated reduction in lesion-induced rotational behavior". *Cell Transplant.* 1: 255-264.
165. Trevor, A. D., Castagnoli, N., Caldera Jr., P., Ramsay, R. R. y Singer, T. P. (1987). "Bioactivation of MPTP: Reactive metabolites and possible biochemical sequelae". *Life Sci.* 40: 713-719.
166. Uchida, K., Takamatsu, K., Kaneda, N., Toya, S., Tsukada, Y., Kurosawa, Y., Fujita, K., Nagatsu,

- T. y Kohsaka, S. (1989). "Synthesis of L-3,4-dihydroxyphenylalanine by tyrosine hydroxylase CDNA-transfected C6 cells: application for intracerebral grafting". *J. Neurochem.* 53: 728-732.
167. Ungerstedt, U. (1971a). "Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour". *Acta Physiol. Scand.* (Suppl.) 367: 49-68.
 168. Ungerstedt, U. (1971b). "Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system". *Acta Physiol. Scand.* (Suppl.) 367: 69-93.
 169. Unsicker, K., Kirch, B., Otten, U. y Thoenen, H. (1978). "Nerve growth factor-induced fiber outgrowth from isolated rat adrenal chromaffin cells. Impairment by glucocorticoids". *Proc. Natl. Scand. Sci. USA* 75: 3495-3502.
 170. Uschler, A. S., DeLellis, R. A., Biales, B., Nunnemacher, G., Carabba, V. y Wolfe, H. J. (1980). "Nerve growth factor: induced neurite outgrowth from normal human chromaffin". *Cells. Lab. Invest.* 43: 399-409.
 171. Wherthele, S. M., Freed, W. J., Olson, L., Morihisam, J., Spoor, L., Wyatt, R. J. y Hoffer, B. J. (1981). "Effect of dopamine agonists and antagonists on the electrical activity of *substantia* neurons transplanted into the lateral ventricle of the rat". *Exp. Brian Res.* 44: 110.
 172. Wiegand, S. J., Alexander, C., Lindsay, R. M. y DiStefano, P. S. (1991). *Soc. Neurosci. Abstr.* 17: 1121.
 173. Winn, S. R., Tresco, P. A., Zielinski, B., Greene, L. A., Jaeger, C. B. y Aebischer, P. (1991). "Behavioral recovery following intrastriatal implantation of microencapsulated PC12 cells". *Exp. Neurol.* 113: 322-329.
 174. Yong, V. W., Guttman, M., Calne, D. B. y Kim, S. U. (1991). "Transplantation of human sympathetic neurons and adrenal chromaffin cells into Parkinsonian monkeys". *Meth. Neurosci.* 7: 362-378.
 175. Yurek, D. M., Collier, T. J. y Sladek Jr., J. R. (1990). "Embryonic mesencephalic and striatal co-grafts: Development of grafted dopamine neurons and functional recovery". *Exp. Neurol.* 109: 191-199.
 176. Zainos-Rosales, A., Aguilar-Roblero, R., Mendoza-Ramírez, J. L. y Drucker-Colín, R. (1993). "2-Deoxyglucose autoradiographic evidence that *substantia nigra* grafts in 6-hydroxydopamine lesioned animals produce recovery of motor asymmetries by exerting contralateral effects". *Neurosci. Lett.* 156: 99-104.
 177. Zetterstrom, T., Brundin, P., Gage, F. H., Sharp, T. T., Isacson, O., Dunnett, S. B., Ungerstedt, U. y Björklund, A. (1986). "In vivo measurement of spontaneous release and metabolism of dopamine from intrastriatal nigral grafts using intracerebral dialysis". *Brain Res.* 362: 344-349.

178. Zigmond, M. G. y Stricker, E. M. (1989). "Animal models of Parkinsonism using selective neurotoxics: Clinical and basis implications". *International Rev. Neurobiol.* 31: 1-79.
179. Zuddas, A., Corvini, G. V., Barker, J. L., Kopin, I. y Parzio, U. (1990). "Specific reinnervation of lesioned mouse striatum by grafted mesencephalic dopaminergic neurons". *Eur. J. Neurosci.* 3: 72-85.

XVIII. LAS NEUROCIENCIAS Y LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

HUGO ARÉCHIGA U.

INTRODUCCIÓN

COMPRENDER la naturaleza de la inteligencia es inquietud antigua y motivo de permanente interés en muy diversas áreas del conocimiento. Se han ocupado del tema filósofos, naturalistas, fisiólogos, neurólogos, psicólogos, lingüistas, educadores, médicos y, más recientemente, matemáticos e ingenieros. No es extraño, entonces, que una función tan multifacética dé lugar a una gran variedad de acepciones. Así, suele aludirse a la inteligencia, desde un punto de vista lato, como “el acto de conocer o de aprender”, o bien, de manera más restringida, como “la facultad del pensamiento abstracto”, o “la rapidez de aprehensión mental”, o más operacional, como “la aptitud para anticipar y alcanzar metas”, o “la aptitud para resolver problemas o enfrentar situaciones novedosas”. Algunas caracterizaciones aluden ya a su posible sustrato fisiológico, al definirla como “la creación de relaciones nuevas” o “el grado de alerta”. Esta diversidad de acepciones sobre la inteligencia ha sido causa de controversias sobre su origen y sus propiedades fenomenológicas, como veremos adelante.

A la caracterización operacional de la inteligencia se ha añadido la búsqueda multisecular de su origen en el sistema nervioso, y conforme ha progresado el conocimiento de las propiedades funcionales del cerebro, han surgido hipótesis sobre el sustrato neural de las funciones intelectuales. Al quedar comprendidas bajo el impreciso rubro de “inteligencia” operaciones propias de la solución de problemas diversos, en distintas especies animales, difícilmente podría esperarse la identificación de “el sustrato de la inteligencia”, y a lo más que podemos aspirar es a establecer relaciones entre determinadas estructuras o funciones neurales y la ejecución de actos de “conducta inteligente”.

Por otra parte, además del interés por conocer la naturaleza de la inteligencia, propio de la vocación del científico y del humanista, se ha manifestado el empeño del constructor de dispositivos que amplifiquen las facultades humanas. Así como la sensibilidad ha sido potenciada mediante transductores y amplificadores, que hacen perceptibles objetos tan pequeños, distantes o de naturaleza tal que pasarían inadvertidos a nuestros órganos sensoriales, a la fuerza muscular se ha añadido la de máquinas de gran potencia. De manera análoga, conforme se ha tenido acceso a técnicas más

poderosas han evolucionado proporcionalmente instrumentos de expansión de las facultades mentales. En tiempos recientes, la confluencia del análisis del sustrato neuronal de las operaciones mentales y la microelectrónica ha llevado al diseño y la construcción de máquinas de cómputo de poder creciente, con las que, mediante programas de complejidad igualmente en aumento, se ha logrado reproducir, y en algunos aspectos aun aventajar, operaciones tradicionalmente adscritas al fuero mental. Estos sistemas de programación constituyen en conjunto lo que se conoce como *inteligencia artificial*.

El presente capítulo ofrece una visión resumida y somera de esa gran intersección de las neurociencias con la inteligencia artificial. Se trata de la convergencia de dos tendencias complementarias: la de conocer la naturaleza del fenómeno mental, y la de amplificarlo. Veremos así, en primer término, algunos de los antecedentes más significativos de ambos temas, y luego, algunos de los rasgos más relevantes de su interacción actual.

LA BÚSQUEDA DEL SUSTRATO CEREBRAL DE LA INTELIGENCIA

Ya en las postrimerías del mundo helénico, a poco tiempo de establecido el papel del cerebro como órgano productor de los pensamientos, Galeno se plantea el problema del sustrato de la inteligencia, rechaza la noción de que ésta sea función del tamaño del cerebro, como afirmaban en Alejandría, con el sencillo argumento de que el cerebro humano y el del asno tienen peso similar, en tanto que los intelectos de sus respectivos poseedores son muy diferentes. Propone, en cambio, que la inteligencia depende de la “calidad del pneuma psíquico” (1).

De esa misma época data un concepto fundamental para el tema, y es el de la localización de las funciones en el cerebro que, de acuerdo con la noción galénica, no estarían uniformemente distribuidas en este órgano, sino que se localizarían de manera específica en algunas regiones. Aun cuando no hubo datos fidedignos para localizar el sustrato de la inteligencia, en diversos textos medievales se señalan regiones específicas del cerebro, en las que se asentarían funciones mentales definidas, como la memoria, la imaginación o el intelecto mismo.

Entre el siglo XVI y el XIX, a tono con las tendencias exploratorias de la época, los anatomistas hurgaron en la masa encefálica, describieron y dieron nombre a un vasto conjunto de lóbulos, cisuras, circunvoluciones, núcleos y demás formaciones singulares, a la vez que conservaban el legado galénico de la localización de las funciones (2) (fig. XVIII.1A). Descartes creyó encontrar en la glándula pineal el sitio de confluencia entre las funciones corporales y las intelectuales, cuya separación él mismo había postulado (3) (fig. XVIII.1B).

Fisiólogos y neurólogos, por su parte, confirmaron que la lesión de regiones específicas del encéfalo da lugar a trastornos definidos y diferentes para cada zona. Paul Broca (4) estableció la relación entre la lesión del lóbulo frontal y la producción de afasias (véase cap. XII). Luego se dieron avances en el estudio de las alteraciones en la esfera cognoscitiva a consecuencia de lesiones en diversas áreas del cerebro. Después, mediante aplicación de corriente eléctrica en estas regiones, se indujeron las respuestas correspondientes a esas mismas funciones, con lo que advino la noción de *centro* para denotar la región del encéfalo más relacionada con el gobierno de una función determinada. Se inició así la elaboración del gran mapa de la representación cerebral de las diversas funciones mentales (5, 6).

Pero el tema no quedó circunscrito a la medicina o a la fisiología, sino que se difundió en los más diversos círculos; la imagen más extrema y caricaturesca de este desarrollo conceptual está en la frenología, que tanto auge alcanzara en los siglos XVIII y XIX, y que postulaba la existencia, en el cráneo, de protrusiones correspondientes a las regiones más desarrolladas del cerebro. En consecuencia, por palpación y aun por simple observación, podrían determinarse las facultades intelectuales de un individuo (7) (fig. XVIII.2) (véanse caps. II y XII). No está por demás destacar la relación entre la frenología y otras corrientes, como la epitomizada por las tesis sobre antropología de criminales, desarrolladas por Cesare Lombroso (8), según las cuales ya no sólo los accidentes craneanos, sino la forma de la cabeza y la implantación y la forma de apéndices cefálicos serían indicadores de la capacidad intelectual y de diversos rasgos de la personalidad, en particular las tendencias criminales. Actualmente resulta difícil aceptar que estos planteamientos llegaran a tener la importancia que se les concedía hace apenas unas décadas.

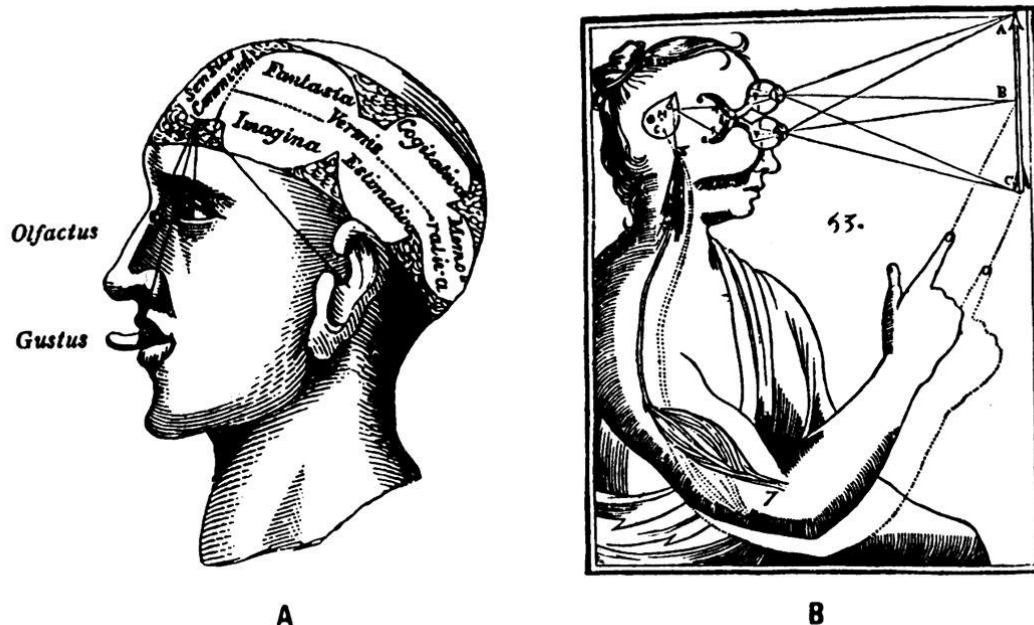


FIGURA XVIII.1. Antiguas representaciones de la localización cerebral de funciones intelectuales. A) Una de las muchas variantes del esquema propuesto por Gregor Reisch en 1503, a su vez basado en textos medievales. Esta figura fue utilizada para ilustraciones frenológicas. B) Representación cartesiana de la glándula pineal como órgano de convergencia de información sensorial y de control motor. (Tomadas de Clarke y Dewhurst, 1972.)

La búsqueda de la localización de las funciones en el cerebro puso de manifiesto la enorme heterogeneidad y complejidad de este órgano, en el que cada función se asienta en una o varias regiones y cada región tiene estructura y funciones diferentes a las demás. La especificidad de la representación funcional en las distintas regiones del cerebro se constituyó en uno de los conceptos fundamentales de la neurofisiología. La correlación entre deficiencias funcionales y lesiones corticales aún proporciona información útil sobre el asiento cerebral de operaciones intelectuales (9). La neurofisiología, desde el siglo XIX, ha refinado conceptos sobre la organización funcional del cerebro, en sus diversas operaciones, incluidas las intelectuales. Así, a principios del siglo XX, Pavlov mostró que los reflejos condicionados, expresión del aprendizaje, son efectuados fundamentalmente en la corteza cerebral (10). En un paso ulterior, Karl Lashley, en una larga búsqueda, sólo logró establecer que el déficit en el aprendizaje, provocado por la extirpación de regiones de la corteza, es proporcional a la cantidad total removida, independientemente de dónde se practique la ablación (11), sin encontrar ninguna región cortical específicamente relacionada con el aprendizaje.

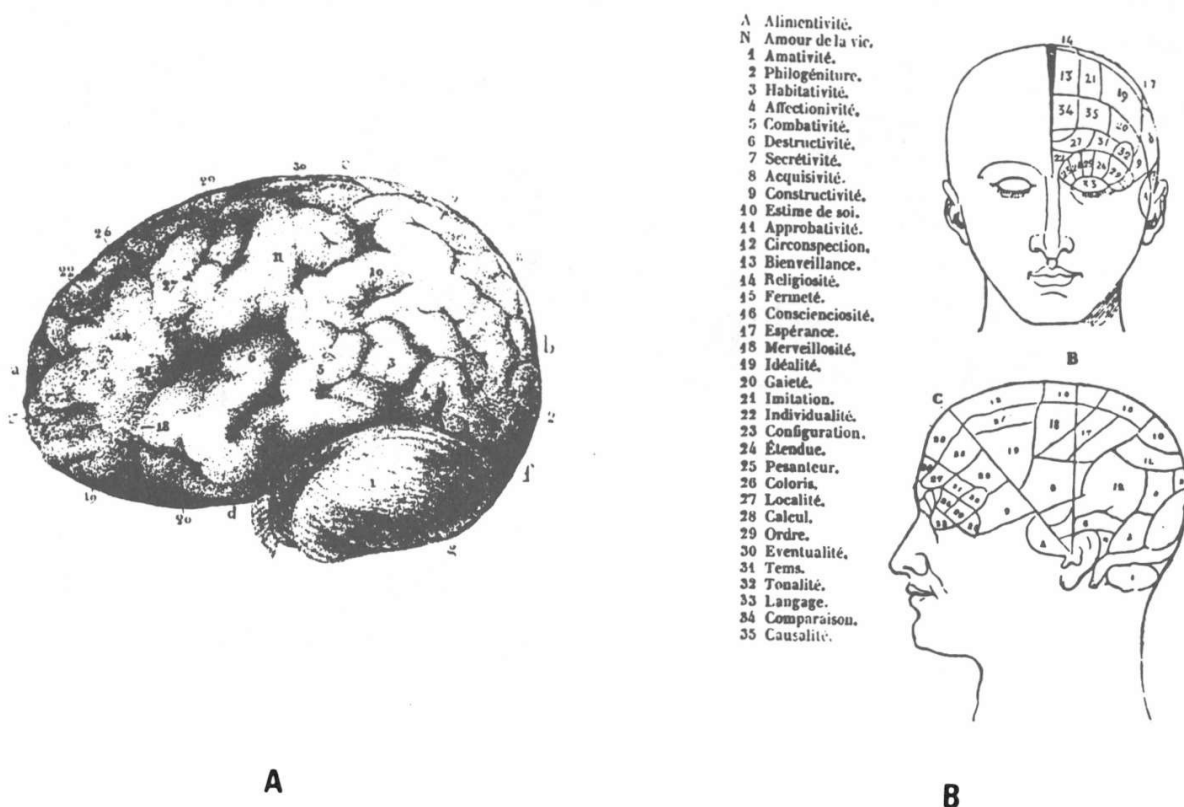


FIGURA XVIII.2. Representaciones frenológicas de las funciones mentales en A) el cerebro y B) la superficie del cráneo. (Tomadas de Clarke y Dewhurst, 1972.)

La estimulación eléctrica del cerebro humano permitió establecer con precisión la representación cortical de funciones subjetivas (12) (fig. XVIII.3A). Se postuló que las más altas funciones, entre ellas la inteligencia, se asientan en la región del telencéfalo que está más relacionada con el polo frontal. Por el contrario, las regiones más caudales del encéfalo están relacionadas con funciones más primitivas, como la integración de actos estereotipados o el control de movimientos involuntarios. Las modernas técnicas no invasivas, como la tomografía por emisión de positrones o la resonancia magnética nuclear, están confirmando y ampliando el modelo de la localización cerebral de las funciones intelectuales (13) (fig. XVIII.3B).

A la adscripción de las funciones intelectuales en la corteza del polo frontal del cerebro contribuyeron importantemente varias líneas de análisis sobre la naturaleza de la inteligencia. Entre ellas, las más seminales fueron la anatomía comparada, la antropología, la psicología y el primordio de lo que ahora conocemos como etología, y que sirvió de base a la gran síntesis darwiniana en la teoría de la evolución.

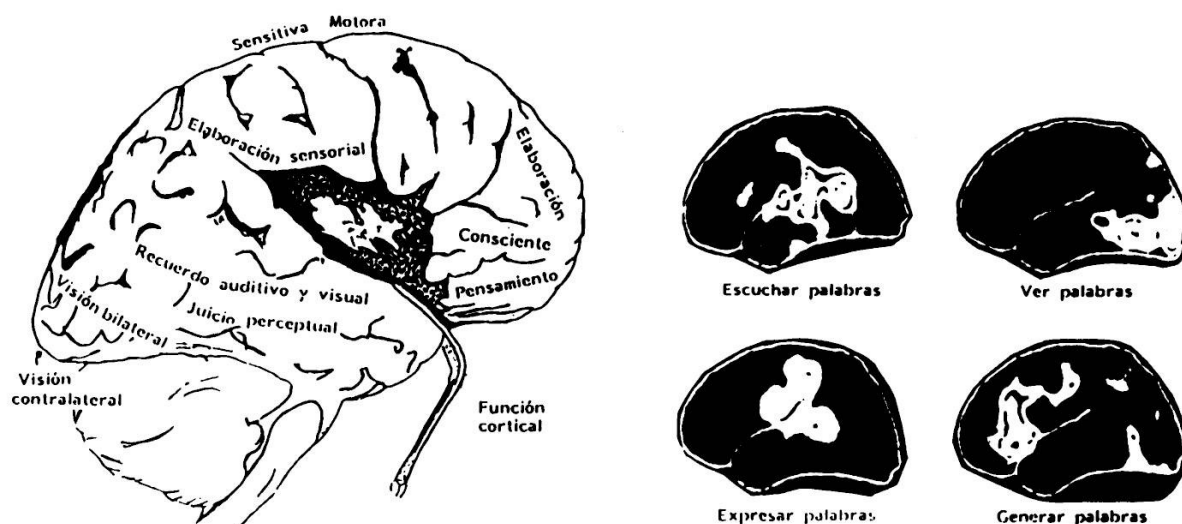


FIGURA XVIII.3. A) Localización de funciones intelectuales en distintas regiones del cerebro, identificadas por estimulación eléctrica de la corteza (modificada de Penfield y Rasmussen, 1957). B) Activación de diferentes zonas del cerebro, correlativa a la ejecución de operaciones mentales, detectada con tomografía por emisión de positrones. (Tomada de Fischbach, 1992.)

La comparación del sistema nervioso central en las distintas especies de vertebrados mostró claramente que, en tanto que las regiones caudales del encéfalo y la médula espinal difieren poco, el polo frontal ha experimentado un extraordinario desarrollo en los primates, y en particular en los humanos. Los naturalistas realizaron detalladas observaciones del comportamiento animal, y se planteó formalmente el tema del posible desarrollo evolutivo de la inteligencia, dándose comparaciones muy amplias en diferentes grupos zoológicos. De hecho, Darwin (14) (fig. XVIII.4) explícitamente admitió que por la expresión corporal puede inferirse la existencia de emociones en animales, comparables a las humanas; calificó de “acciones correlativas a un estado mental” a movimientos como el meneo de la cola de un perro, y consideró que “aun los insectos expresan furia, terror, celos y amor en sus estridulaciones”. Romanes, por su parte, utilizó el término *inteligencia animal* (fig. XVIII.4), y definió en diversos grupos zoológicos lo que denominó *inteligencia general* (15). Otros naturalistas, como Lubbock (16), describieron con gran detalle complejas manifestaciones conductuales, tanto en vertebrados como en invertebrados. Ya a finales del siglo XIX se aceptaba comúnmente que la inteligencia humana difiere sólo en grado cuantitativo de la de otros animales. Así, William James pudo afirmar que “la más elemental de las diferencias entre la mente humana y la de las bestias estriba en la deficiencia de ésta, para asociar ideas por semejanza” (17).

The Expression of the
Emotions in
MAN
AND
ANIMALS

CHARLES DARWIN

WITH A PREFACE
BY KONRAD LORENZ

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

A



B

FIGURA XVIII.4. Portadas de textos con descripciones de comportamiento inteligente en animales.

Desde luego, el concepto de la evolución de la inteligencia no quedó circunscrito al campo de la biología; los filósofos ampliaron el alcance de los conceptos de la evolución, como queda representado por la conceptualización de Henri Bergson sobre la evolución creatriz (18), o ulteriores formulaciones sobre la evolución a escala cósmica (19).

Pero, a semejanza de lo que ocurrió con la localización de las funciones en el cerebro, no todas las consecuencias de la visión evolutiva de la inteligencia fueron igualmente satisfactorias. En algunas extrapolaciones injustificadas se pretendió encontrar una correlación entre el desarrollo intelectual en seres humanos y la masa del cerebro, más de 17 siglos después del rechazo galénico de tal relación. Algunos datos craneométricos y determinaciones del peso cerebral de personajes de talento reconocido dieron pábulo a la noción de que, después de todo, la inteligencia sí sería función del peso del cerebro. Aun un neurólogo tan distinguido como Paul Broca llegó a afirmar explícitamente que “en igualdad de condiciones, existe una notable relación entre el volumen del cerebro y el desarrollo de la inteligencia” (20). Pero pronto surgieron tantas excepciones a esta regla, que terminó en el descrédito. Con mayor sutileza se buscó en algunos rasgos anatómicos de la corteza cerebral, como el número de circunvoluciones, la relación que permitiera fundamentar el asiento de la inteligencia, y así, por ejemplo, de acuerdo con los prejuicios del tiempo, se pretendió demostrar que en las mujeres o los individuos de “razas inferiores” su inferior inteligencia correspondería a un menor desarrollo de las circunvoluciones corticales (21). En diversos museos del mundo yacen en frascos de formol cerebros de individuos que fueron de excepcional talento y, de cuando en cuando, se revela que la densidad de la población neuronal o de los contactos sinápticos en la corteza cerebral de

estas muestras supera el promedio de nuestra especie. Si hay un sustrato morfológico de la inteligencia, aún está por ser caracterizado.

Estos intentos de localizar la ubicación cerebral de la inteligencia implican la posibilidad de cuantificarla. Si la psicofísica del siglo XIX había alcanzado logros tan considerables como el establecimiento de la ley de Weber y Fechner para cuantificar la magnitud de las sensaciones, y los métodos de Helmholtz y otros fisiólogos permitían determinar con precisión de fracciones de segundo los tiempos de reacción psicomotora y determinar su magnitud, ¿por qué la inteligencia no habría de ser mensurable? Así, Galton (22) estableció 16 niveles intelectuales y sólo uno entre 4 000 individuos se encontraría en alguno de los tres niveles más elevados. Por otra parte, en los niveles más bajos la inteligencia del humano se superpondría con la de algunos animales. Luego surgieron pruebas y escalas para medir la inteligencia que, con grandes limitaciones y entre enconadas controversias, siguen empleándose actualmente, aun cuando ya suele admitirse que la inteligencia, siendo una función multidimensional, no puede ser cuantificada de manera integral con técnicas simples (23, 24).

En cuanto a las observaciones en animales, si bien han sido fuente importante de conocimiento sobre la mente humana, también han dado lugar a proyecciones exageradas, tanto al aplicar al humano conceptos derivados de observaciones en animales, como al formular apreciaciones antropomórficas sobre el comportamiento animal. Estas exageraciones no son muy distintas de las que en fechas recientes han resultado de interconvertir conceptos de inteligencia artificial con los de la psicología humana, como veremos después.

De particular interés a este propósito es el desarrollo de los conceptos fundamentales de la etología, que plantean el análisis del comportamiento en términos objetivos (25). Así, el análisis del sustrato neuronal de modelos estereotipados de conducta se constituyó en un esquema viable de investigación, tendiéndose el necesario puente entre las dos entidades cartesianas, al poder estudiarse la máquina neuronal integradora de actos esencialmente subjetivos. La neuroetología es actualmente una vigorosa disciplina científica, cuyo desarrollo, entre otras consecuencias, ha facilitado el surgimiento de la actual robótica.

Si bien no se logró establecer una localización precisa para el sustrato cerebral de la inteligencia, sí se llegó a proponer un mecanismo neural del aprendizaje; el propio Pavlov, para explicar la formación de los reflejos condicionados, postuló que la asociación que se da durante el

condicionamiento, entre la respuesta incondicionada y la condicionada, es debida a la formación de nuevas conexiones neurales en la corteza cerebral. De manera análoga se ha inferido, por la naturaleza de ciertas manifestaciones conspicuamente propias de la inteligencia, como es la creatividad, que ésta implica el establecimiento de asociaciones entre conceptos, hasta dar lugar a uno nuevo (26). Con el advenimiento de las técnicas electrofisiológicas, se hizo posible registrar la actividad del cerebro durante la ejecución de operaciones mentales (27) y los datos recogidos con estos métodos continúan ampliando nuestro conocimiento de los mecanismos cerebrales que generan la actividad mental (28, 29).

El siguiente paso en el análisis del sustrato neural de la inteligencia dependió del surgimiento de otro concepto fundamental en neurobiología: la teoría neuronal, postulada a principios del siglo xx por Santiago Ramón y Cajal (30) (fig. XVIII.5). Según esta teoría, el sistema nervioso está constituido por un conjunto de unidades, las neuronas, de cuya interacción (fig. XVIII.6) resultan todas las funciones cerebrales, incluyendo el comportamiento y la inteligencia. El reto de la neurobiología en las últimas décadas ha sido explicar estas funciones con base en el conocimiento de las propiedades unitarias y de las reglas de comunicación prevalentes en los más de 100 000 millones de neuronas existentes en el cerebro, cada una de las cuales puede a su vez estar conectada con otras 10 000, en sitios específicos de su superficie, donde la aposición entre las membranas de dos neuronas vecinas forman la llamada sinapsis (31) (fig. XVIII.6) (véase cap. IV). A la especificidad funcional de las diversas regiones del cerebro ha sido necesario añadir la de circuitos neuronales, integrados en complejas redes, con variadas interacciones, cuya lógica aún resulta en buena parte desconocida. Sin embargo, como sería de esperarse, no han faltado postulaciones sobre la naturaleza sináptica del aprendizaje y de la inteligencia. Así, Donald Hebb propuso que la asociación pavloviana es consecuencia de la facilitación de conexiones sinápticas, es decir, que la activación reiterada de una sinapsis determina un aumento en la eficacia de la transmisión (32). La prueba experimental de una postulación así sólo puede obtenerse conociendo la naturaleza de la transmisión sináptica, lo cual implica conocer los mecanismos fisiológicos que rigen la actividad neuronal. Son dos las líneas conceptuales que a lo largo del siglo xx constituyeron el cuerpo principal de conocimiento sobre la neurobiología celular. Una es el estudio de la expresión electrofisiológica de la actividad neuronal. La otra, el análisis de su origen bioquímico y molecular. El refinamiento de los métodos electrofisiológicos llevó al descubrimiento de que en las fibras nerviosas la actividad es de naturaleza eléctrica, y que su

magnitud se expresa en términos de la frecuencia de descarga de potenciales de acción, que obedecen a la ley del todo o nada (fig. XVIII.6). Se inició así el gran desarrollo de la biofísica neuronal. Desde luego, el lenguaje de impulsos eléctricos no es el único sistema de comunicación interneuronal. Hay otras formas de transmisión de señales eléctricas graduadas que no obedecen a la ley del todo o nada. Además, existe una muy variada clave química de información entre neuronas. De hecho, la activación sináptica implica la liberación en la neurona presináptica, de sustancias neurotransmisoras, que de manera específica actúan sobre una región restringida de la neurona postsináptica (véase cap. iv). Los estudios electrofisiológicos en modelos experimentales de aprendizaje, sobre todo en invertebrados, o en sinapsis periféricas, son congruentes con la postulación hebbiana, en el sentido de que la asociación de estímulos a diferentes vías sinápticas, o la activación reiterada de una sinapsis, pueden facilitar la transmisión, sobre todo por aumento en la cantidad de neurotransmisor que se libera (33). Sin embargo, no se ha encontrado aún una correlación definida entre las propiedades bioquímicas o biofísicas de las neuronas, o el número o función de las sinapsis, y la agilidad intelectual. No hay agentes que modifiquen paralelamente la inteligencia y alguna función neuronal registrable. Carecemos, en suma, de marcadores biológicos de una operación subjetiva como es el intelecto. Pero entre las contribuciones de la neurofisiología celular al tema que nos ocupa, una de la mayor importancia ha sido la de proporcionar el marco conceptual en el que se dieron los primeros modelos de computadoras electrónicas, como veremos en el siguiente apartado.



Santiago Ramón y Cajal
1852 - 1934



FIGURA XVIII.5. Santiago Ramón y Cajal y la portada de la traducción al francés de su *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*.

LAS MÁQUINAS CALCULADORAS

Los intentos para amplificar algunas facultades intelectuales son aún más remotos que los estudios sobre el cerebro. Ya los antiguos babilonios usaban el ábaco para agilizar cálculos numéricos. De hecho, el vocablo mismo, cálculo, viene del latín para designar las piedrecillas usadas en cómputos aritméticos. No faltaron en el mundo islámico los diseños ingeniosos de máquinas de cálculo. Se atribuye al persa Al-Kashi la construcción de calculadoras aritméticas, con discos rotatorios, sobre todo para uso en astronomía. En 1597 Galileo diseñó, construyó y comercializó un compás para uso en geometría y en el ejército.

Un instrumento de gran utilidad, creado en esa época, es la regla de cálculo, inventada en 1621 por el clérigo inglés William Oughtred. Además de realizar las operaciones aritméticas básicas con gran rapidez, ya incorporaba cálculos mediante el sistema de logaritmos, recién inventado por John Napier en 1614, y puesto en tablas por Henry Briggs en 1617. Con el ábaco por una parte y los compases y la regla de cálculo por otra, se inician dos líneas de evolución de los instrumentos para calcular. En tanto que el uso del primero se basa en el conteo de sucesos singulares y da origen a la computación digital, en los otros se miden dimensiones continuas, antecedente necesario de la computación analógica. En el siglo XVII ambos instrumentos gozaban de gran aceptación, tanto entre los científicos como en operaciones de la vida común. Así, poco después de que Kepler y Galileo afirmaban que Dios debería ser matemático, Leibniz, expresando su visión optimista del futuro, llegó a predecir que, cuando se suscitaran controversias entre científicos, éstos “pluma en mano, se sentarían frente al ábaco, y amistosamente se dirían, entre sí, calculemos” (34). Tanto el ábaco como la regla de cálculo siguieron en uso hasta bien entrado el siglo XX; de hecho, los expertos en su manejo llegaron a superar en velocidad a las primeras calculadoras electromecánicas.

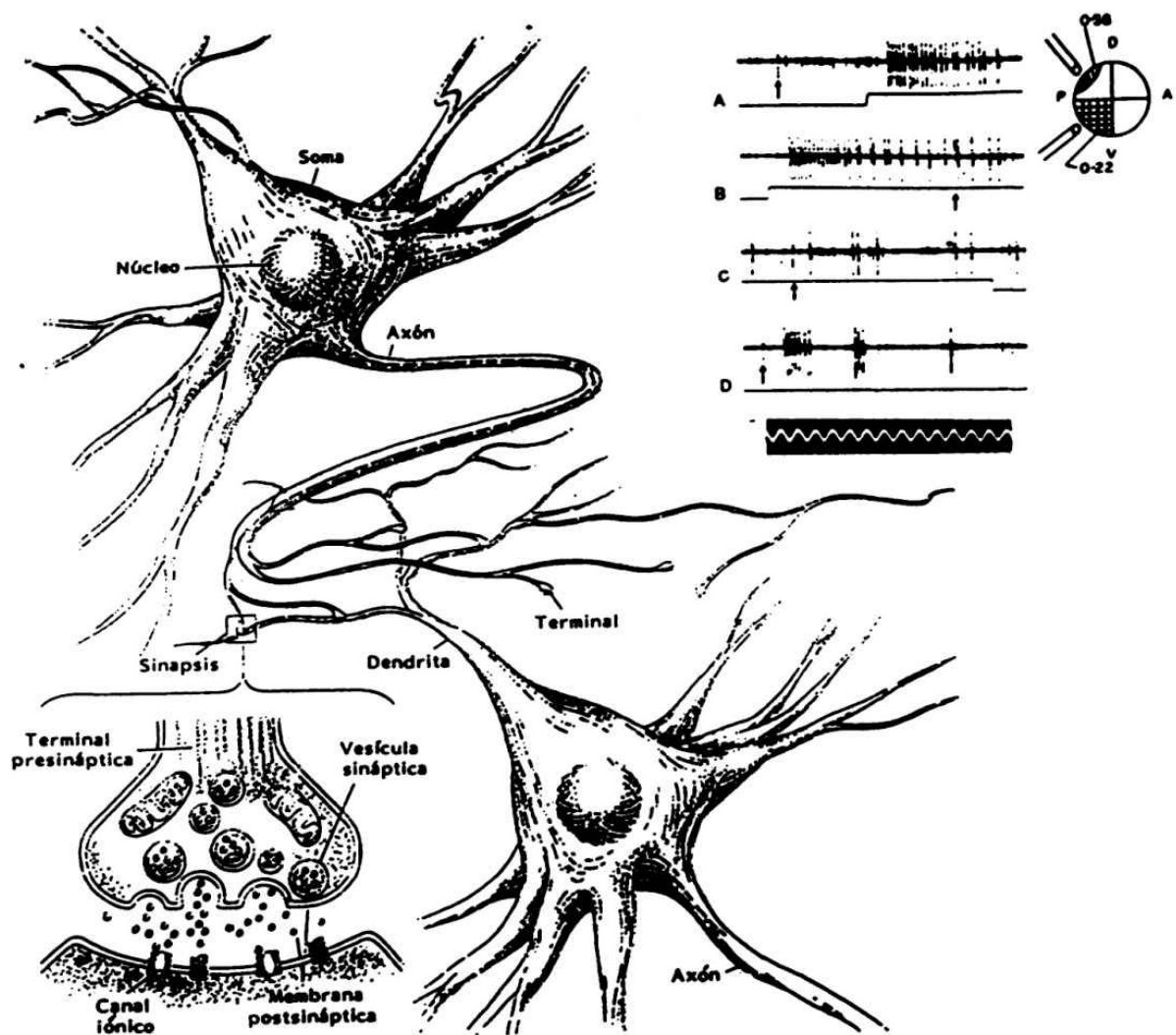


FIGURA XVIII.6. Representación de conexiones entre dos neuronas; en el recuadro inferior izquierdo se indica una ilustración de la zona de contacto sináptico entre ellas. Se indica que las sustancias neurotransmisoras liberadas en la terminal presináptica actúan sobre canales iónicos en la membrana postsináptica (modificada de Fischbach, 1992). En el recuadro superior izquierdo se muestran registros de potenciales de acción disparados por una neurona (0-38) excitada por la luz en cierta región de la retina e inhibida por la iluminación de otras regiones. Nótese que los potenciales de acción tienen la misma amplitud.

También en el siglo XVII se produjeron las primeras calculadoras mecánicas. Pascal dio a conocer en 1642 una calculadora digital, un dispositivo de ocho discos, uno para cada década, capaz de realizar las operaciones aritméticas básicas, similar a las sumadoras de tiempos más recientes. Leibniz, en 1673, sustituyó los discos de Pascal por cilindros giratorios que facilitaban la multiplicación y la división (fig. XVIII.7A).

Pero el intento más ambicioso fue sin duda el de Charles Babbage (35), quien dedicó más de 30 años al diseño y la construcción de dos monumentales

calculadoras, una diferencial y otra analítica, las más complejas entre las calculadoras mecánicas. La máquina diferencial estaba constituida por discos, calculaba cuadrados, cubos y polinomios. Su potencia era tal que podía calcular numéricamente hasta en seis decimales, polinomios como $X^2 + X + 41$. Aunque diseñada por Babbage en 1822, sólo fue parcialmente construida por éste, y en 1854 fue producida y comercializada, en una versión reducida, por Georg Scheutz. La máquina analítica fue un proyecto mucho mayor. Era un dispositivo de tres metros de largo, con ruedas dentadas concéntricas de 60 cm de diámetro, movidas por una máquina de vapor. Incluía una memoria, compuesta por columnas de ruedas con números grabados, con capacidad hasta de 1 000 números de 50 dígitos; es decir, superior a la de la mayoría de las microprocesadoras de hace apenas unos años. Además, contaba con un dispositivo semejante a un molino, precursor de las actuales unidades procesadoras centrales. Los programas de instrucción eran operaciones algebraicas indicadas por letras, primordios de los actuales algoritmos. Otro componente que resultó precursor fue el uso de tarjetas perforadas para transferir los números del molino a la memoria. De hecho, las tarjetas ya venían empleándose en los diseños textiles. Por ejemplo, la programación de un rostro humano en un telar requería cerca de 24 000 tarjetas, número que ahora resulta pequeño en comparación con los que se usaron un siglo después en programas de cómputo. Es interesante también notar que, como anticipo de la gran interacción que vendría después entre las neurociencias y la computación, el telar sirvió lo mismo de inspiración a Babbage que a Charles Sherrington, uno de los fundadores de la neurofisiología moderna, quien acostumbraba comparar el funcionamiento del cerebro con el de “un telar encantado, en el que millones de lanzaderas entretejen un vago diseño, siempre significativo pero nunca permanente” (36), y el símil continúa cautivando la imaginación de los neurofisiólogos (37). Por desgracia, la *máquina analítica* nunca llegó a ser construida y con ella llegó a su fin el desarrollo de las computadoras mecánicas. Difícilmente podría concebirse un desarrollo más complejo para una calculadora construida con base en engranes, palancas y poleas. La capacidad y la velocidad de cómputo eran demasiado limitadas. Para avanzar se hacía necesaria otra fuente de energía que, como veremos luego, se encontró en la electricidad.

LAS PRIMERAS COMPUTADORAS ELECTROMECAÑICAS

El acceso a la corriente eléctrica con fines industriales y domésticos estimuló el interés en el diseño de computadoras. La primera de esta serie fue construida en 1887 por Herman Hollerith. Estaba compuesta por un tabulador, que incluía un contador, un panel vertical con cuatro hileras de 10 diales, cada

uno con 100 marcas y dos manecillas, una para unidades y otra para centenas. Las conexiones eran eléctricas, con relevadores electromagnéticos (fig. XVIII.7B), de ahí la denominación de *sistema eléctrico de tabulación*; también operaba con tarjetas perforadas y, de hecho, ésta era una de sus mayores limitaciones. Por ejemplo, el cálculo de las posiciones de la Luna, cada 12 horas entre los años 1935 y 2000, requirió practicar, en medio millón de tarjetas, 20 millones de perforaciones, empleándose varios meses en la tarea (38). Claramente se necesitaba mayor rapidez de operación, y para ese propósito Vannebar Bush y Harold Heizen diseñaron en 1927 una computadora analógica que denominaron analizador diferencial (39). En este dispositivo se emplearon ya tubos al vacío, particularmente los tríodos, inventados por Lee de Forrest en 1907. Sin embargo, también esta computadora y sus similares eran demasiado voluminosas y complicadas en su operación. Una de ellas, por ejemplo, llegó a tener 2 000 tubos al vacío, 150 motores, más de 300 km de alambre, varios miles de relevadores y, desde luego, pesaba más de 100 toneladas. Funcionaban mediante discos, palancas y motores; es decir, las operaciones eran mecánicas y la electricidad solamente se usaba para mover los componentes. Además, a menudo tenían fallas.

Por esta época ocurrió un avance de consideración al introducirse la clave binaria, basada en el sistema algebraico propuesto por George Boole en 1854 (40), mediante el uso de dos dígitos: el 1, que indica la presencia de un suceso, y el 0 que indica su ausencia. Mediante secuencias de ambos dígitos se puede representar cualquier número y realizar cualquier operación aritmética. Tanto el relevador electromagnético como el tríodo tienen dos estados posibles, uno en el que dejan paso a la corriente, y otro en el que lo impiden. En consecuencia, pudo usárseles para expresar señales en clave binaria. Por otra parte, en 1937 George Stibitz, usando el recién inventado relevador tipo “flip-flop”, constituido por una barra metálica unida a un magneto que se desplaza cuando hay corriente eléctrica, construyó un dispositivo que denominó computadora de números complejos, más rápida que sus predecesoras y que podía transmitir sus resultados directamente por vía telefónica.

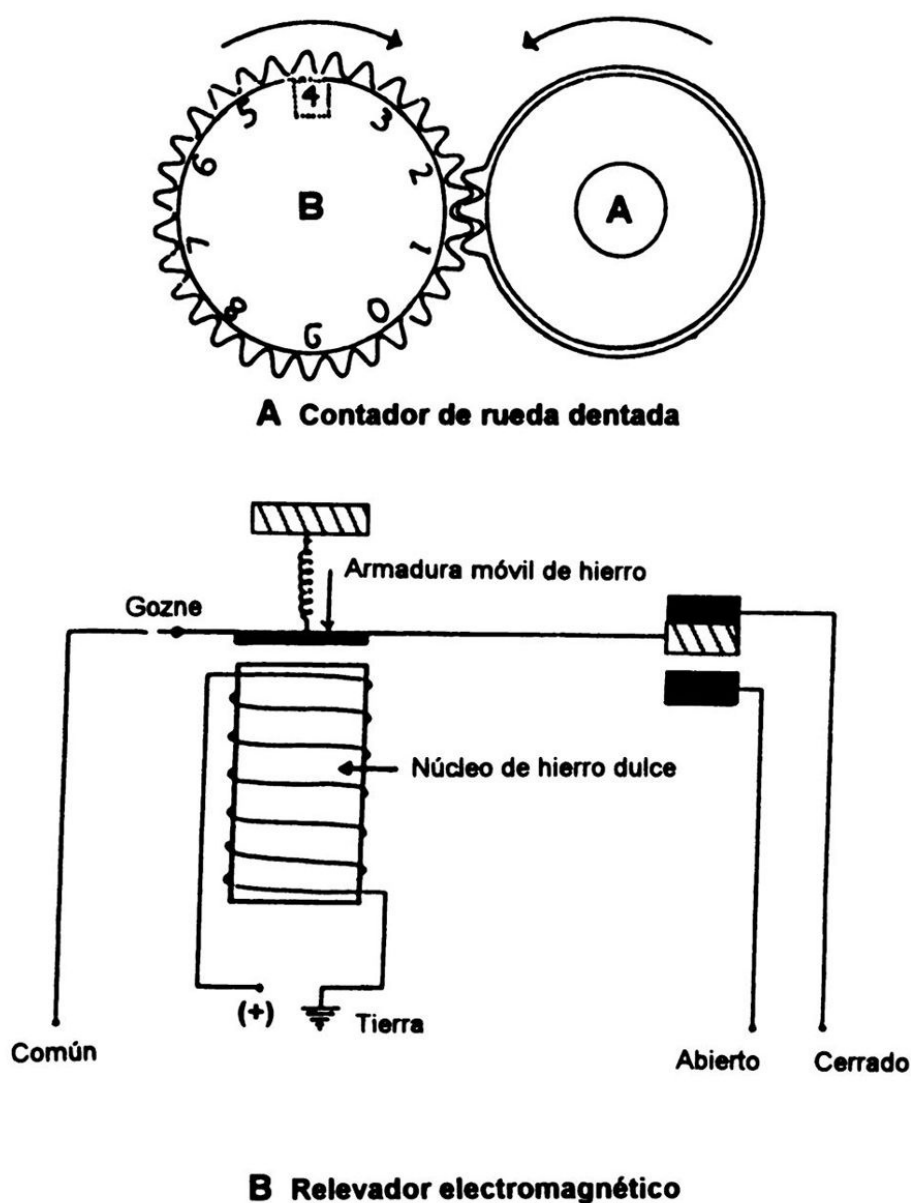


FIGURA XVIII.7. Dispositivos utilizados para equipo de cómputo (tomada de Sluckin, 1954).

En 1944 Howard Aiken crea la Mark 1, o calculadora de secuencia automática controlada, también de construcción electromecánica, dotada de 72 contadores para almacén de números, cada contador con 23 dígitos más el signo de la función. Recibía instrucciones mediante cinta perforada y datos por tarjetas. Cada instrucción contenía 24 dígitos binarios, podía sumar o restar dos números de 23 dígitos en 300 mseg, multiplicarlos en cuatro segundos y dividirlos en 10 segundos. El total de sus partes era de más de 750 000. Así se abrió el campo de la computación digital.

LAS COMPUTADORAS ELECTRÓNICAS

La primera computadora en cuyo sistema de cálculo ya se prescindió de elementos mecánicos fue diseñada por Alan Turing, Thomas Harold Flowers

y Maxwell Herman Alexander Newman, quienes la llamaron *Colossus*. Estaba integrada por 1 800 bulbos y recibía información mediante cinta de papel, a razón de 5 000 caracteres por minuto. Carecía de memoria y se le usó en inteligencia militar. La siguiente versión de computadoras electrónicas, el llamado integrador y computador numérico (ENIAC), constaba de 40 paneles; tenía memoria que no era modificable durante la lectura (*Read only memory*, o ROM), sistema aún en uso actualmente. Se trataba de un instrumento enorme, de 30 toneladas, con 17 486 bulbos, 1 500 relevadores, 70 000 resistencias, 10 000 condensadores y 6 000 interruptores. Medía más de 30 metros de largo, tres de alto y tres de ancho. Consumía 174 kilowatts y requería un gran dispositivo de aire acondicionado para disipar la enorme cantidad de calor que producía. Era capaz de realizar una suma en 0.2 mseg, una multiplicación en 2.8 mseg, una división en 24 mseg y calculaba una trayectoria en 30 segundos. Fue la primera computadora electrónica de uso general (41).

La segunda mitad del siglo xx fue la más importante en la historia de la computación. Ya en 1937 Claude Shannon describe mediante álgebra booleana el comportamiento de circuitos eléctricos y luego invierte los términos y usa circuitos para expresar proposiciones lógicas. Da origen así a la teoría de la información (42), expresada en leyes generales de tipo estadístico. Sus ecuaciones eran similares a las de la entropía, establecidas en el siglo xix. Se ha dicho que la importancia de la contribución de Shannon a los conceptos actuales sobre información es comparable a la de Newton a nuestro conocimiento sobre la energía.

Con escasa diferencia de tiempo se produjo otra revolución, al amalgamarse la neurofisiología con las matemáticas y la ingeniería y dar lugar a la cibernética. La asociación de Arturo Rosenblueth, Norbert Wiener y Julian Bigelow estableció la teoría de los autómatas (fig. XVIII.8) (43). Para ello tomaron de la fisiología los conceptos de homeostasis y de retroalimentación, considerándose a ésta como tendencia directriz de la acción propositiva, la cual a su vez es concebida como parte esencial de las máquinas, sean biológicas o artificiales. Wiener aplica luego el concepto de información a la manera de Shannon al análisis de sistemas de control y crea la cibernética (44). Estos conceptos fueron fundamentales en el diseño de las primeras computadoras; el nacimiento de la moderna robótica, como veremos luego, abrió el camino al surgimiento de la inteligencia artificial. La nueva interacción de las neurociencias con las matemáticas queda ilustrada al recordar que el modelo en que se basaron los primeros desarrollos cibernéticos fue el control de los movimientos musculares, cuyas alteraciones se manifiestan por temblor de las extremidades.



FIGURA XVIII.8. Arturo Rosenblueth (izquierda) y Norbert Wiener (derecha), en el Instituto Nacional de Cardiología.

Otros integrantes del mismo grupo, Warren McCulloch y Walter Pitts, producen el primer modelo de la actividad de circuitos neuronales mediante unidades dotadas de la propiedad booleana de estar en silencio o de disparar un pulso eléctrico. Justamente ése es el postulado de la “ley del todo o nada” que rige la producción de potenciales de acción en neuronas. Como ya se mencionó, de la asociación entre los datos histológicos y los electrofisiológicos surgió la noción de que todas las funciones del cerebro serían producto de la actividad de circuitos neuronales. Ahora, éstos pudieron ser representados por circuitos eléctricos. Cada neurona sería análoga a un componente eléctrico en el circuito. La generación de impulsos eléctricos en las neuronas fue reproducida en el modelo de McCulloch y Pitts, mediante un sistema de álgebra booleana. Se le adscribieron algunas otras propiedades de las neuronas, ya conocidas para entonces, como la inhibición y la clave de frecuencias, y se construyeron redes. La “neurona de McCulloch y Pitts” (45) fue la unidad lógica de muchos modelos de redes neuronales (33). Así, en la siguiente versión de computadoras electrónicas, la EDVAC (Electronic Discrete Variable Automatic Computer), cada bulbo representa una neurona; además, ya fue dotada de programación almacenada. El vocero más conspicuo del grupo que la creó, el matemático John von Neuman (fig. XVIII.9), en su descripción del diseño de esa computadora (46) ya acusa una influencia importante de los conceptos de la electrofisiología celular. En suma, de la confluencia entre la teoría neuronal y la electrofisiología celular surgió la noción de que el funcionamiento del cerebro puede concebirse como el de un enorme dispositivo cuyas unidades, las neuronas, están conectadas entre sí mediante complejas redes. En consecuencia, del conocimiento de las propiedades unitarias y del de las leyes de su asociación podría tenerse la formulación de cualquier función cerebral. Igualmente, una computadora

podía concebirse como un conjunto de unidades, los bulbos, conectados entre sí mediante una lógica similar a la de las neuronas. De esta equiparación surgió la controvertida analogía del cerebro con la computadora.

En 1951 fue creada la Univac (Universal Automatic Computer), primer modelo construido con transistores, inventados apenas cuatro años antes por Bratten, Bardeen y Shockley. Operaba con 2.25 MHz. Su entrada y salida eran con cinta magnética y leía 7 200 dígitos por segundo. En 1965 sale al mercado la PDP8, primera en utilizar circuitos integrados, creados en 1959. Durante las últimas tres décadas del siglo xx la capacidad de cómputo por unidad de peso de la máquina ha venido expandiéndose con celeridad, a la vez que se ha reducido el costo de las operaciones. Como puede verse en la figura XVIII.10, el costo unitario de operación de cómputo en 1990 fue cerca de 10 000 veces menor que en 1950 (47). El gran auge de la computación se debe a varios factores.

Por una parte, la producción de computadoras se ha facilitado con una serie de avances en electrónica, como son, primero, el transistor y luego los circuitos integrados, con los que surge la microelectrónica y, con ella, la posibilidad de contar con gran capacidad de cómputo en un espacio pequeño. Baste recordar que toda la capacidad de manejo de información de la máquina de Babbage, o para el caso, de las computadoras electromecánicas de casi un siglo después, era de menos de una millonésima de las actuales, en un volumen unitario superior casi en la misma proporción. Las telecomunicaciones han contribuido también de manera importante (48), y, como veremos en seguida, al aumento en la potencia de cómputo se ha añadido, de manera natural, la enorme expansión de los programas de computación.



FIGURA XVIII.9. *John von Neuman.*

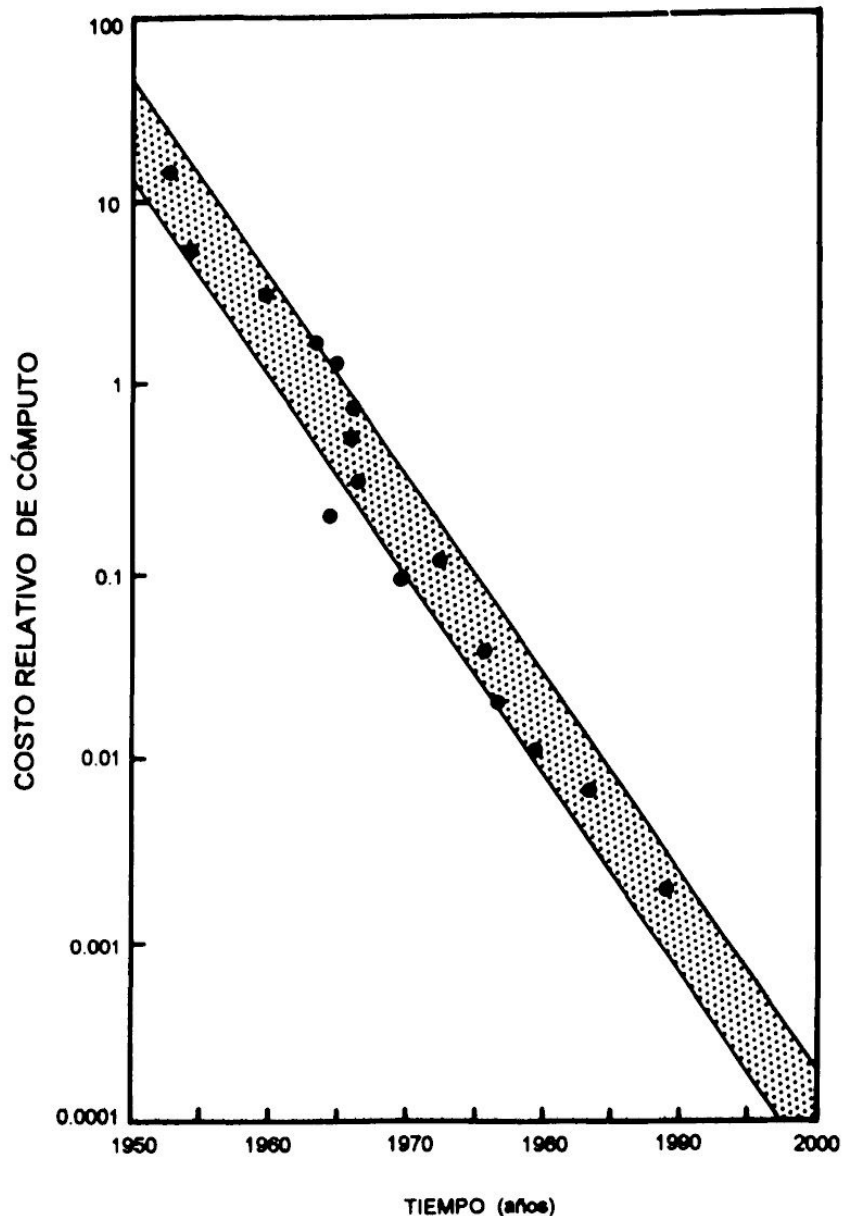


FIGURA XVIII.10. Reducción del costo relativo de cómputo durante la última mitad del siglo XX.
(Modificada de Tesler, 1991.)

LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

En 1956 John McCarthy, Marvin Minsky, Nathaniel Rochester y Claude Shannon organizan la primera conferencia sobre *inteligencia artificial*, término acreditado al primero de estos autores, para aludir a operaciones de naturaleza tal, que de ser realizadas por un ser vivo serían consideradas como de jerarquía intelectual. Se trata, pues, de un conjunto tan variado de operaciones, como las que se agrupan bajo el propio término de inteligencia. En los comienzos de la computación, Alan Turing (49) (fig. XVIII.11), quien, como ya se mencionó, es uno de los fundadores de esa disciplina, propuso que

para aceptar como “inteligente” una operación realizada por una máquina sería preciso que un observador que comparara dicha operación con la efectuada por un humano no pudiera distinguir entre ambas. Con ese criterio, por ejemplo, las actuales máquinas programadas para jugar ajedrez realizan ya una operación inteligente. En la actualidad la inteligencia artificial es una de las áreas más dinámicas de la investigación. Sus metas principales son la elaboración de programas de cómputo para realizar “operaciones inteligentes” y la generación de información útil para conocer la naturaleza de la inteligencia. Actualmente se ha desarrollado fundamentalmente en las siguientes áreas: 1) *Solución de problemas*, que fue lo que le dio origen. De ahí se han derivado importantes desarrollos en el análisis de los procesos de toma de decisión y la creación de los llamados “sistemas expertos”, complejos programas que aplican el conocimiento en un campo dado a la solución de problemas específicos. Éste es el caso del diagnóstico médico por computación, que tantas aplicaciones tiene ya en medicina, o la enseñanza de diversas disciplinas. Para este tipo de programas ha sido de gran valor la incorporación de modelos heurísticos (del griego *heuriskein*, inventar o descubrir), es decir, que llevan a la exploración automática de la solución. 2) *Dinámica del razonamiento y del análisis epistemológico*, incluyendo el aprendizaje en máquinas. De hecho, se han introducido en los programas elementos de heurística con lo que se les estructura para automodificarse según la experiencia; es decir, para “aprender”. 3) *Comprensión del lenguaje* y de su estructura semántica y creación de nuevos lenguajes. 4) *Análisis de procesos neurales*, particularmente visuales, y motores, incluyendo la producción de modelos de sistemas, lo cual liga a este campo con 5) *la robótica*, una de las áreas de mayor desarrollo actual de la inteligencia artificial.



FIGURA XVIII.11. Alan Turing.

En todos estos campos, los avances son muy considerables. Como ejemplo recordemos que en una de las áreas de aplicación de la inteligencia artificial, el juego de ajedrez por computadora, entre 1985 y 1988, la capacidad de cómputo para este fin se decuplicó, pasando de 10^5 a 10^6 posiciones/seg y alcanzando en ese lapso el nivel de ejecución propio de los grandes maestros de ese juego, lo cual significa que la computadora puede ya derrotar a más de 99% de los ajedrecistas, y se espera que en el próximo quinquenio se eleve a 10^9 posiciones/seg (fig. XVIII.12), con lo cual su desempeño será muy superior al de la mente humana (50). El creciente poder de cómputo y la complejidad de los programas han enriquecido el manejo de una gran diversidad de áreas temáticas, entre las que pueden destacarse las siguientes:

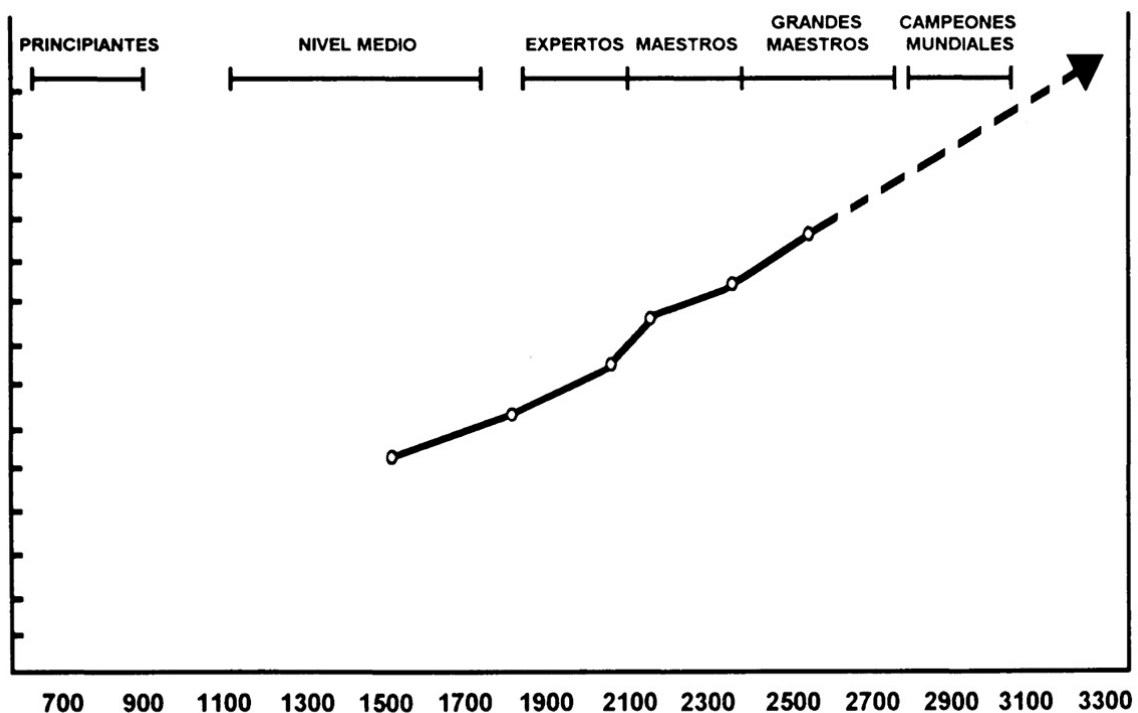


FIGURA XVIII.12. Aumento de la capacidad de ejecución de operaciones de ajedrez. La abscisa indica la complejidad de las tareas, en escala de la Federación Americana de Ajedrez, y la ordenada, la potencia de cómputo necesaria para realizarla, en unidades arbitrarias. (Modificada de referencia 50.)

Administración

Desde los orígenes de la computación, una de sus aplicaciones más importantes ha sido en el campo de la administración. Desde el siglo XIX, las máquinas de Hollerith fueron empleadas para manejar los datos del censo poblacional de los Estados Unidos, y más recientemente no es fortuito que la compañía más grande de cómputo lleve el nombre de International Business

Machines (IBM). La disponibilidad de una gran capacidad de cómputo es común a los sistemas bancarios, la administración de las empresas y de los gobiernos, el manejo de tarjetas de crédito, la construcción de automóviles, la industria civil y la militar, la inteligencia militar y una amplia gama de actividades urbanas, como la regulación del tráfico vehicular, o domésticas. Las “tarjetas inteligentes” están transformando la vida diaria en varios países. Es previsible que esta línea de aplicaciones de la inteligencia artificial sea la que domine su desarrollo en los próximos años (51).

Análisis de información

Es con certeza la mayor área de confluencia entre la neurobiología y la inteligencia artificial. El cerebro humano es aún la máquina analizadora de información más poderosa que existe. Se calcula que puede realizar 10^{12} operaciones por segundo, y aún estamos lejos de conocer los principios lógicos que determinan sus operaciones. Baste recordar que aun con la capacidad actual de cómputo, está fuera de nuestro alcance el tener un modelo que reproduzca de manera cabal las propiedades conocidas de una sola neurona. Sin embargo, es mucho lo que se ha avanzado. Los actuales algoritmos permiten un manejo de información compleja, como ya vimos a propósito del juego de ajedrez.

Desde luego, las aplicaciones de la inteligencia artificial al análisis de información cubren un área muy amplia. En todas las disciplinas científicas se depende cada vez más para el análisis y la interpretación de los datos, del acceso a los algoritmos apropiados. Baste como ejemplo mencionar que en la química hay programas heurísticos para el diseño y la síntesis de nuevas moléculas, y actualmente uno de los proyectos más ambiciosos de la biología es el mapeo del genoma humano, con sus 3×10^9 bases. El análisis de la información contenida en ellas es un verdadero reto para la capacidad tanto del cerebro humano como de las computadoras para la identificación de los 100 000 genes presentes en las largas secuencias de bases (52) (véase cap. VIII). La toma de decisiones en medicina es uno entre muchos ejemplos de los desarrollos recientes en este vasto campo (53).

Aprendizaje

Uno de los más recientes desarrollos en la inteligencia artificial consiste en la incorporación de sistemas “hebbianos” en la programación, simulando así el mecanismo postulado por Hebb como el sustrato neural del aprendizaje, y que ya fue revisado en párrafos anteriores. De hecho, en modelos experimentales de aprendizaje se ha establecido que la estimulación reiterada de una vía sináptica, o la asociación con otra vía que la facilite, refuerzan la transmisión

entre unidades vecinas. En el dominio de la inteligencia artificial, el “aprendizaje” se logra mediante la repetición de una secuencia en lo que se conoce como “refinamiento iterativo”, que equivaldría a la experiencia en los sistemas naturales (54, 55). Desde luego, el mecanismo físico del aprendizaje es esencialmente distinto en las máquinas y es poco probable que mejoremos por este medio nuestro conocimiento de lo que ocurre en el sistema nervioso durante el aprendizaje natural. Sin embargo, es un buen ejemplo de cómo, en un sustrato material diferente y por medios completamente distintos a los naturales, se puede simular una función biológica. Por otra parte, está cobrando gran auge el uso de computadoras en diversos aspectos de la enseñanza (56).

La percepción

Una de las áreas en que se hace más patente el mutuo enriquecimiento entre las neurociencias y la inteligencia artificial es la de la percepción por computadora. Los sistemas de computación en paralelo son igualmente aplicables a la percepción natural que a la de las máquinas. Algunos algoritmos creados para facilitar la discriminación de formas o texturas en computadoras han podido luego ser identificados como parte de los sistemas de percepción en seres vivos (57, 58, 59). También en este campo, la tecnología va muy a la zaga de la naturaleza. Los actuales autómatas poseen dispositivos apenas rudimentarios para detectar rasgos ambientales. Sin embargo, el avance es rápido y la interacción muy promisoría.

Las redes neuronales

Como ya se mencionó líneas atrás, una de las consecuencias de la teoría neuronal fue la formulación del estudio de las funciones del cerebro en términos de las propiedades de las neuronas y de las reglas de la asociación entre ellas. En ese sentido, los modelos electrónicos han tenido un desarrollo análogo. Se definen los componentes y se interconectan de acuerdo con algoritmos, de manera que la red resultante exprese una función determinada. El término red neuronal está empleado tanto para denotar las naturales como las artificiales (60, 61). Los modelos de redes neuronales naturales no son tan distintos de las redes artificiales. En ambos hay un componente teórico y una salida física. En ambos el producto es información (62) (fig. XVIII.13 A, B).

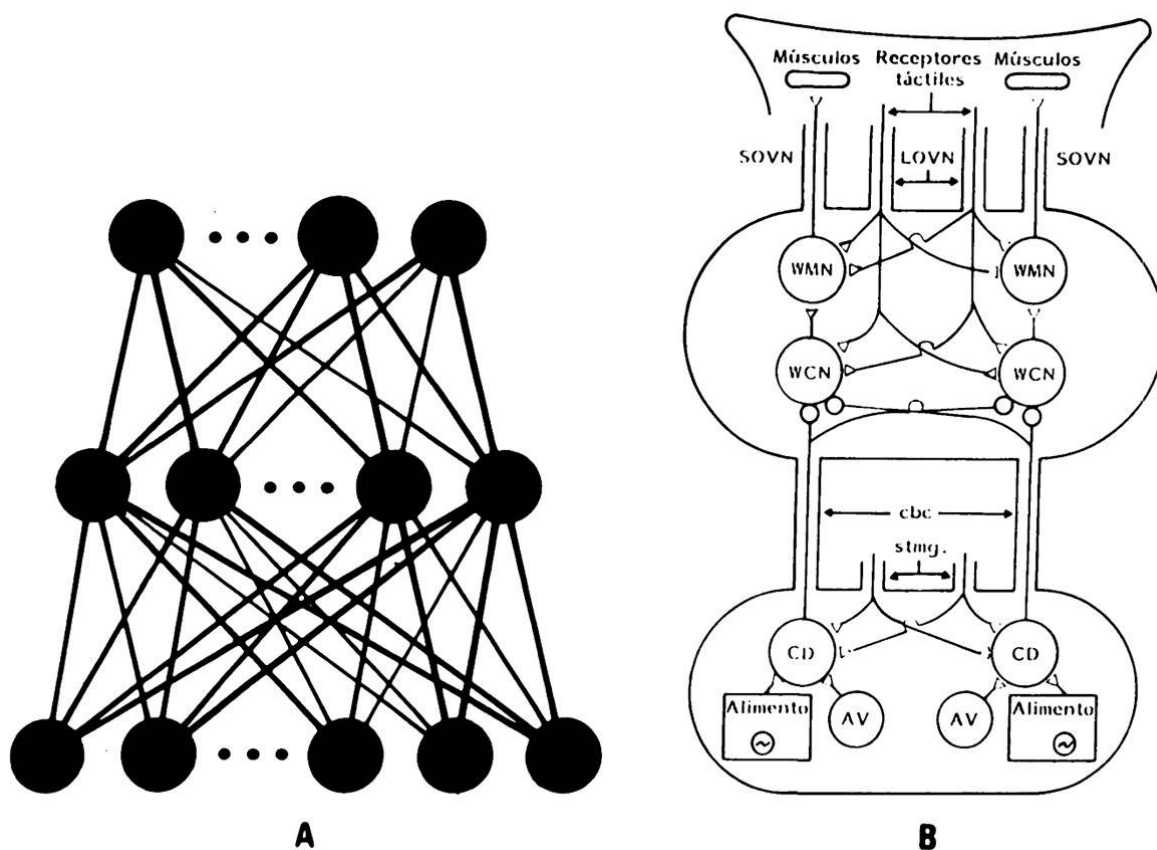


FIGURA XVIII.13. A) Representación de una red neuronal artificial para una organización corporativa (tomada de Tesler, 1991). B) Representación de una red neuronal integradora de actividad alimentaria en un invertebrado. (Modificada de Selverston, referencia 62.)

Robótica

En la intersección de la cibernética, la percepción artificial, el razonamiento automatizado, las representaciones cognitivas, la planeación y la comprensión del lenguaje quedan los actuales esfuerzos para construir máquinas capaces de realizar integraciones sensomotoras y poseer autonomía de movimiento. Este campo, de gran potencialidad, está aún en sus comienzos y ya ha experimentado grandes diferencias de enfoque. Desde las primeras máquinas con programación fija y capaces de un solo tipo de movimientos, a las actuales que ya “aprenden” mediante refinamiento iterativo, según sus interacciones con el medio, es mucho lo que se ha avanzado (63, 64).

Desde luego, existen muy distintas formas de concebir a un robot, desde una máquina hipercompleja, con una representación interna del medio ambiente, hasta una muy simple, programada para realizar una sola clase de acto motor, como puede ser la necesaria en una línea de producción industrial en serie. Según la tarea asignada a un robot, será el tipo de inteligencia que se requiera. Cada vez es mayor el consenso en preferir el diseño que permita que

los robots “aprendan” de sus errores, más que tratar de dotarlos de una “representación cabal del mundo” que les permita anticipar las posibles necesidades y limitaciones de su funcionamiento. Al disponerse de mayor capacidad y velocidad de cómputo por unidad de volumen se está haciendo realidad el proyecto inicial de Wiener y Rosenblueth de crear máquinas dotadas de poderosos sistemas de retroalimentación con los que ajusten y optimicen su desempeño. Es interesante considerar que al tomar la robótica este rumbo, la evolución tecnológica se perfila en un curso análogo al que siguió la naturaleza en la evolución de las especies biológicas. De cualquier manera, es preciso admitir que los robots contruidos para actuar con desplazamiento independiente apenas si logran hacerlo durante algunas horas, y que estamos muy lejos aún de construir robots con inteligencia similar a la humana. Como ya vimos, nuestro cerebro puede realizar 10^{12} operaciones por segundo, lo cual supera con mucho a lo accesible a una computadora actual en un robot, y si a ello añadimos el que éste debe ser móvil, y preferentemente de tamaño moderado, la limitación es aún mayor.

SEMÁNTICA

Una de las áreas más activas de la inteligencia artificial es la relacionada con la estructura semántica del lenguaje. Por una parte, la comunicación entre el hombre y la máquina debe hacerse en un lenguaje que resulte comprensible para ambos. Desde luego, lo mejor sería que las computadoras comprendieran el lenguaje coloquial, pero ello ha resultado virtualmente imposible dadas las ambigüedades contenidas en éste, su dependencia de convenciones prestablecidas y su gran heterogeneidad. Se ha hecho entonces necesario crear lenguajes especiales de cómputo, pero al mismo tiempo se ha desarrollado la búsqueda de elementos para profundizar en el conocimiento de la estructura del lenguaje. Se aspira mediante las actuales “redes semánticas” a que las computadoras trasciendan la función inicial de simple acervo de información y puedan efectivamente realizar análisis conceptuales, usando sus bases de datos para adquirir nuevo conocimiento por inferencia. Ello sólo puede lograrse si se les incorporan conceptos, en una estructura semántica fundamental, más que la mera sintaxis gramatical de un determinado lenguaje. Hace más de 35 años se elaboró la primera red semántica para computadoras y aún no se logra la traducción verbal de un idioma a otro. Sin embargo, con la capacidad de cómputo actual, ya es posible plantear una base de conocimientos con 10^8 axiomas en una red semántica (65, 66, 67).

Un campo de reciente aplicación de las redes semánticas es la psiquiatría. El análisis del discurso del paciente puede revelar ligeras alteraciones que

quizá pudieran pasar inadvertidas al escucharlo durante una entrevista (68). Con ello, la capacidad diagnóstica del psiquiatra puede aumentar en forma similar a lo que ocurre en otras áreas de la medicina, gracias a la disposición de técnicas más refinadas para analizar los datos del paciente.

PERSPECTIVAS

Como se ha visto, nos encontramos en una interesante encrucijada. Las neurociencias y la inteligencia artificial se enriquecen mutuamente y no parece haber nada que limite esta fructífera interacción. Las técnicas de cómputo contribuyen al estudio de las funciones cerebrales y los resultados que se obtienen son incorporados al diseño de sistemas de cómputo. Ello nos lleva a la última parte de este ensayo. ¿Cuáles son las perspectivas de la intersección entre las neurociencias y la inteligencia artificial? ¿Podremos llegar a comprender la naturaleza de la inteligencia? ¿Hay algún límite a la potencia de las máquinas y los programas que podremos crear para realizar operaciones inteligentes?

Entramos al terreno de las conjeturas. Si atendemos a los grandes progresos que han ocurrido en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos neurales que integran el comportamiento, y consideramos el poderío tecnológico actualmente a disposición del neurobiólogo para explorar el cerebro, con los nuevos desarrollos de técnicas no invasivas como la resonancia magnética nuclear, la tomografía con emisión de positrones y las reconstrucciones de redes neuronales mediante computadoras, que están proporcionando información no anticipable hace apenas unos cuantos años, sería fácil imaginar que en poco tiempo podremos identificar los componentes del telar sherringtoniano, rastrear la huella de un pensamiento, definir los mecanismos celulares y moleculares que le dieron origen y, finalmente, caracterizar el sustrato neurobiológico de la inteligencia. Pero, además, el análisis de esa gigantesca red de 100 000 millones de neuronas, que es el cerebro, desafía nuestros métodos. Carecemos todavía de las herramientas materiales o conceptuales para analizar su operación. Como ya vimos, las computadoras más poderosas aún son incapaces de reproducir integralmente la actividad de una sola neurona, y hasta ahora no ha sido posible definir la relación entrada-salida para la más sencilla de las redes neuronales identificadas en la naturaleza. Sin duda hay razones para la cautela, y los actuales modelos computacionales del cerebro podrán resultar tan primitivos en comparación con los verdaderos mecanismos con los que opera, como los modelos hidráulicos de hace tres siglos. De hecho, nada nos asegura que el cerebro humano sea capaz de comprenderse a sí mismo, de desentrañar su propia lógica.

En otra dimensión del problema podríamos preguntar: ¿se puede hablar realmente de inteligencia en una máquina? Las opiniones son tan diversas como las acepciones mismas del término “inteligencia”. Si aceptamos la de Turing, ya mencionada, resulta innegable que hay operaciones efectuadas por computadoras que serían indistinguibles de las realizadas por un humano. Es igualmente evidente que algunas de las operaciones de cómputo superan con mucho la capacidad humana. Desde el origen de las computadoras la velocidad de cálculo ha sido una de sus grandes ventajas; hoy es ya varios órdenes de magnitud mayor que la del cerebro, y seguramente esta diferencia continuará aumentando. Recordemos que, en tanto que en los conductores metálicos de las computadoras la información se transmite a la velocidad de la luz, la propagación de impulsos en las neuronas y sus prolongaciones es un millón de veces más lenta. A esto hay que añadir todavía que la transmisión de las señales entre una neurona y las vecinas requiere comúnmente la secreción de sustancias químicas, lo cual induce retrasos aún mayores, y si la microelectrónica continúa su rápido avance, al reducirse el espacio de conducción en las computadoras aumentará la diferencia de velocidades.

Otra área en la que las actuales computadoras aventajan ya la capacidad de análisis de la mente humana es en el manejo de variables múltiples simultáneas, por lo menos en las elaboraciones conscientes, para las cuales la atención reduce el manejo a sólo algunas variables. Desde luego, el cerebro se encuentra de continuo realizando de manera simultánea múltiples operaciones de control automático de las que dependen las funciones vegetativas indispensables para nuestra supervivencia, así como muchas operaciones de las que no somos conscientes. Incluso algunas de las que se encuentran en la zona limítrofe, como son la intuición y las preconcepciones, forman parte de ese vasto campo de operaciones que no tienen una reproducibilidad apropiada en términos de la lógica de las computadoras, y constituyen importantes diferencias entre la inteligencia de las máquinas y la de los seres vivos. De hecho, una de las mayores limitaciones de la inteligencia artificial es la rigidez de los programas, que los torna incapaces de resolver problemas aún ligeramente distintos al que les dio origen. Esta limitación está empezando a ser superada mediante la llamada *inteligencia artificial distribuida* (69), desarrollada durante la década de los ochenta, y que tiende a lograr una coordinación flexible entre distintas bases de conocimiento, lo cual, después de todo, es una de las características más conspicuas de la inteligencia.

La combinación de la capacidad de análisis en diversos programas en paralelo, pero en continuo intercambio, y además dotados de una lógica heurística, está teniendo ya importantes aplicaciones, pero aún hay mucho

terreno que cubrir para reproducir en una máquina la delicada sutileza del mejor juicio humano, o para el caso, la finura del comportamiento característico de cualquier ser vivo con actividad independiente. Como ya vimos, no hay robot que pueda mantenerse mucho tiempo en actividad autónoma, o efectuar elaboraciones sensoriales o motoras tan finas como las realizadas por un modesto invertebrado, y si por inteligencia entendemos la facultad integral de crear pensamientos, conceptos científicos u obras de arte, de tener sentimientos, apreciaciones estéticas o destellos de humor, ciertamente carecemos de máquinas que realicen tales operaciones. Más todavía, la manera en que opera la computadora tiene grandes diferencias con la que emplea el cerebro. Un *chip* está diseñado y comprometido para una función fija, y no interactúa con los demás en la máquina. En nuestro cerebro, cada red neuronal comparte elementos con otras en la ejecución de operaciones, lo que le confiere una gran flexibilidad funcional. Si a una computadora se le retira el *chip* que realiza una función, ésta se pierde. En el cerebro se pueden extirpar vastas zonas sin que se pierda la funcionalidad. Esta redundancia, con la consiguiente preservación de las funciones, no se da en ninguna máquina. El consumo de energía en las computadoras, aunque mucho menor gracias a la microelectrónica, aún resulta inmenso comparado con los 20 watts del consumo metabólico del cerebro (70).

El aprendizaje natural afecta los circuitos neuronales. Se modifican las dimensiones físicas (o químicas) en las sinapsis. Las computadoras actuales son entes metálicos, incapaces de modificar su estructura por acción de la experiencia. Si hablamos de aprendizaje en ellas es por la naturaleza de los programas que se les introducen; es así como mediante mecanismos físicos totalmente distintos se puede crear facilitación “hebbiana” en redes neuronales artificiales, cuya rapidez de operación aumenta de acuerdo con la experiencia. Tampoco podemos anticipar hasta dónde se podrá llegar en el avance de estas formas de “aprendizaje”; de hecho, puede ocurrir que el cerebro humano cree programas distintos a los que emplea en sus operaciones intelectuales. Algo que llama la atención es, desde luego, la independencia de las operaciones de la inteligencia artificial con respecto a la máquina que las realiza. Es decir, el mismo programa puede ser introducido en diferentes máquinas, produciendo la misma operación. Esto es algo que el neurofisiólogo ha buscado por décadas: la definición de las propiedades invariantes de una operación neuronal que realice una abstracción espacial o temporal dada, lo mismo en un gato que en una tortuga o en un humano.

También, como ya se mencionó, es posible tener en un microcircuito la información cifrada para realizar una operación intelectual. De hecho, una

estrategia particularmente promisorio para desarrollar la gran capacidad de cómputo necesaria para realizar “operaciones inteligentes” en una máquina es la conocida como *computación en paralelo*, en la que un gran número de unidades procesadoras, independientes entre sí, son conectadas en paralelo con la posibilidad de intercambiar información, de manera que una puede hacer uso de datos almacenados en otra. Se logra así un gran aumento en la capacidad de cómputo y en la rapidez de operación. Este principio está actualmente en uso en algunas máquinas, sobre todo en las supercomputadoras (71). Además de la gran expansión en la capacidad de manejo de información, la computación en paralelo es considerada como representativa de la forma en que el cerebro humano realiza algunas de sus operaciones (72, 73). Algunos datos, sobre todo obtenidos con técnicas electrofisiológicas y de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética nuclear, así lo sugieren. Sin embargo, como ya se mencionó, aún estamos lejos de tener una imagen cabal del sustrato neuronal de la inteligencia.

No deja de resultar fascinante, empero, que una criatura de la mente humana, como es una computadora programada, pueda contribuir a comprender el programa interior del ser que la produjo, y si comparamos la rapidez con la que en menos de 50 años se ha avanzado en la capacidad de cómputo y en la inteligencia artificial, con el tiempo que tomó a la naturaleza que se desarrollara la actividad mental en los seres vivos, es evidente que la inteligencia artificial evoluciona a paso más rápido que la inteligencia natural, y los beneficios que ya produce la búsqueda del sustrato neural de la inteligencia son tan atractivos que es fácil predecir que la construcción de máquinas y la elaboración de programas continuarán hasta llegar a un límite que por ahora resulta imprevisible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galeno (1956). “Adhortatio ad artes addiscendas”. Trad. de Ch. Daremberg. En: *Œuvres Anatomiques, Physiologiques et Medicales de Galien*. Bailliere. París. Vol. 1, p. 6.
2. Aréchiga, H. (1970). “Galeno y los orígenes de la neurofisiología”. *Anales de la sociedad mexicana de historia y filosofía de la ciencia y de la tecnología*. 2: 35-45.
3. Descartes, R. (1662). *De Homine*. Moyardus y Leffen. Leyden.
4. Broca, P. (1863). “Localisation des fonctions cérébrales siège de langage articulé”. *Bull. Soc. Anthropol.* 4, París, 4: 200-202.
5. Clarke, E. y Dewhurst, K. (1972). *An illustrated History of the Brain Function*. University of

California Press. Berkeley y Los Ángeles.

6. Clarke, E. y O'Malley, C. D. (1968). *The Human Brain and Spinal Cord: A Historical study illustrated by writings from antiquity to the twentieth century*. University of California Press. Berkeley y Los Ángeles.
7. Gall, F. J. y Spurzheim, J. C. (1810-1819). *Anatomie et physiologie du systeme nerveux en général, et du cerveau en particulier*, 4 vols. F. Schoell et al. París.
8. Lombroso, C. (1887). *L'Homme criminel*. F. Alcan. París.
9. Luria, A. R. (1966). *Human Brain and Psychological Processes*. Harper and Row. Londres.
10. Pavlov, I. P. (1928). *Lectures on conditioned reflexes*. Lawrence y Wishart. Londres.
11. Lashley, K. S. (1929). *Brain mechanisms and intelligence*. University of Chicago Press.
12. Penfield, W. y Rasmussen, T. (1957). *The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function*. MacMillan. Nueva York.
13. Fischbach, G. D. (1992). "Mind and Brain". *Sci. Amer.* 267: 48-57.
14. Darwin, Ch. (1965). *The expression of emotions in man and animals*. The University of Chicago Press.
15. Romanes, G. (1989). *L'intelligence des animaux*. Bibliothèque Scientifique Internationale, 2 v. F. Alcan. París.
16. Lubbock, J. Sir (1897). *Le sens et l'instinct chez les animaux*. Bibliothèque Scientifique Internationale. F. Alcan. París.
17. James, W. (1977). *The principles of psychology*. The University of Chicago Press, 21ª ed., p. 686.
18. Bergson, H. (1911). *Creative Evolution*. Trad. A. Mitchell. Holt. Nueva York.
19. Laszlo, E. (1987). "Evolution, *The grand synthesis*, New Science Library, Shambhala". Boston y Londres.
20. Broca, P. (1981). "Sur le volume et la forme du cerveau suivant les individus et suivant les races". *Bulletin Société d'Anthropologie* 2: 301-321, París.
21. Spitzka, E. A. (1907). "A study of the brains of six eminent scientists and scholars belonging to the American Anthropometric Society, together with a description of the skull of Professor E. D. Cope". *Transactions of the American Philosophical Society* 21: 175-308.
22. Galton, F. (1871). *Hereditary Genius*. Appleton. Nueva York.

23. Block, N. J. y Dworkin, G. (1976). *The IQ controversy*. Pantheon. Nueva York.
24. Gould, S. J. (1981). *The Mismeasure of Man*. W. W. Norton. Nueva York.
25. Hinde, R. A. (1966). *Animal Behaviour*. McGraw Hill. Nueva York.
26. Aréchiga, H. (1985). "El telar mágico de la ciencia". *Ciencia y Desarrollo* 61: 25-36.
27. Grey Walter, W. (1967). "El cerebro viviente". Trad. A. Fernández-Guardiola. Breviarios del Fondo de Cultura Económica. México.
28. Varios autores (1990). *The Brain*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Vol. 55.
29. Churchland, P. S. y Sejnowski, T. J. (1992). *The computational brain*. MIT Press. Bradford Books.
30. Ramón y Cajal, S. (1972). *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertébres*. Trad. al francés de L. Azoulay, 2ª reimpresión. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto Ramón y Cajal. Madrid.
31. Nicholls, J. G., Martin, A. R. y Wallace, B. (1992). *From Neuron to Brain*. Sinauer Ass. Sunderland, Massachusetts, 3ª ed.
32. Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior*. Wiley. Nueva York.
33. Kandel, E. R. (1989). "Genes, nerve cells, and the remembrance of things past". *J. Neuropsychiatr.* 1: 103-125.
34. Sluckin, W. (1954). *Minds and Machines*. Penguin Books. Middlesex.
35. Morrison, Ph. y Morrison, E. (eds.) (1961). *Charles Babbage and his calculating engines*. Dover Publications. Nueva York.
36. Sherrington, Ch. S. (1951). *Man on his nature*. Cambridge University Press.
37. Corsi, P. (1991). *The enchanted loom*. Fidia Research Foundation. Washington.
38. Shurkin, J. (1985). *Engines of the Mind*. Washington Square Press. Nueva York.
39. Randell, B. (1979). *Anotated bibliography of the origins of computers*. AHC. 1: 101-207.
40. Boole, G. (1854). *An investigation of the laws of thought on which are founded the mathematical theories of logic and probabilities*. Walton y Maeberry. Londres.
41. Stern, N. (1981). En: *ENIAC TO UNIVAC: An appraisal of the Eckert Mauchly computers*. Digital Press. Bedford, Massachusetts.

42. Shannon, C. (1950). "Communication theory: Exposition of fundamentals". En: *Symposium on Information theory*. Ministry of Supply. Londres.
43. Rosenblueth, A., Wiener, N. y Bigelow (1943). "Behavior, purpose and teleology". *Phil. Sci.* 10: 18-24.
44. Wiener, N. (1948). *Cybernetics*. Wiley. Nueva York.
45. McCulloch, W. y Pitts, W. (1943). "A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity". *Bull. Math. Biophys.* 5: 115-123.
46. Von Neuman, J. (1966). En: *The theory of self reproducing automata*. A. W. Burks (comp.). University of Illinois Press. Urbana, III.
47. Tesler, L. G. (1991). "Networked computing in the 1990's". *Sci. Amer.* 265: 54-61.
48. Johnston, A. y Sasson, A. (1986). *New technologies and development*. UNESCO. Presses Universitaires de France. Vendome.
49. Turing, A. (1950). *Computing machines and intelligence*. *Mind*. V. 59.
50. Hsu, Fh., Anantharaman, T. H., Campbell, M. y Nowatzky, A. A. (1990). "Grandmaster chess machine". *Sci. Amer.* 263: 18-24.
51. Winston, P. H. y Pendergrast, K. A. (1984). *The AI business: The commercial use of artificial intelligence*. MIT Press. Cambridge, Massachusetts.
52. Mural, R. J., Einstein, J. R., Guan, X., Mann, R. C. y Uberbacher, R. C. (1992). "An artificial intelligence approach to DNA sequence feature recognition". *Trends in Biotechnology* 10: 66-69.
53. Szolovitz, P. (1982). *Artificial Intelligence in medicine*. Westview Press. Boulder, Co.
54. Minsky, M. (1963). "Steps toward artificial intelligence". En: *Computers and Thought*. E. A. Feigenbaum y J. Feldman, 9 (comps.). McGraw Hill. Nueva York.
55. Salin, E. D. y Winston, P. H. (1992). "Machine learning and artificial intelligence". *Analytical Chemistry*. 64: 49A-60A.
56. Birk, J. P. (1992). "The computer as student. An application of artificial intelligence". *J. Chem. Educ.* 69: 194-195.
57. Koch, Ch. y Poggio, T. (1989). "Artificial Intelligence". *Encyclopedia of Neuroscience*. Birkhauser, pp. 77-80.
58. Marr, D. (1982). *Vision*. W. H. Freeman. San Francisco.

59. Koch, Ch., Marroquín, J. y Yuille, A. (1986). "Analog 'neuronal' networks in early vision". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 4263-4267.
60. Posner, M. (1990). *Foundations of cognitive science*. MIT Press. Cambridge, Massachusetts.
61. Winston, P. H. (1984). *Artificial Intelligence*. Reading. Massachusetts.
62. Selverston, A. I. (1985). *Model neural networks and behavior*. Plenum Press.
63. Wright, P. K. y Bourne, D. A. (1988). *Manufacturing Intelligence*. Adison Wesley. Boston, Massachusetts.
64. Hom, B. K. P. (1984). *Robot Vision*. MIT Press. Cambridge, Massachusetts.
65. Lehman, F. (1992) "Semantic Networks, Computers". *Math. Applic.* 23: 1-50.
66. Winograd, T. (1972). *Understanding natural language*. Academic Press. Nueva York.
67. Grosz, B. J. (1982). "Natural language processing". *Artificial Intelligence*. V. 10, núm. 2.
68. Cohen, J. D. y Servan Schreiber, D. (1992). "Introduction to neural network models in psychiatry". *Psych. Ann.* 22: 113-118.
69. Durfee, E. H. (1991). "The distributed artificial intelligence melting pot". *IEEE Transactions on systems, man and cybernetics* 21: 1301-1306.
70. Kety, S. (1961). "Energy metabolism of the brain during sleep. CIBA Symposium". *The Nature of Sleep*. G. E. Wostenhome y M. O' Connor (comps.), p. 376.
71. Harvey, R. J. (1995). "Can Computers think? Differences and similarities between computers and brains". *Progress in Neurobiology* 45: 99-127.
72. Caudill, M. y Butler, C. (1990). *Naturally intelligent systems*. MIT Press. Cambridge, Mass.
73. Kurzweil, R. (1994). *La era de las máquinas inteligentes*. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. México.

XIX. IMÁGENES CEREBRALES FUNCIONALES EN PSIQUIATRÍA Y NEUROPSICOLOGÍA

FRANCISCO GÓMEZ-MONT ÁVALOS

EL PRINCIPAL reto epistemológico de la humanidad en las próximas décadas será la aventura del descubrimiento del funcionamiento cerebral. La decodificación del genoma humano, prevista para los próximos 15 años, alimentará los descubrimientos, ya que más de 60% de este genoma codifica proteínas específicas del cerebro. Mientras tanto, el diseño de nuevas arquitecturas computacionales en paralelo y algoritmos para el procesamiento digital de imágenes en el área de la robótica hallarán su inspiración en el estudio del cerebro humano. El área de la visualización del funcionamiento neuronal mediante la obtención de imágenes cerebrales será un foro integrativo de las neurociencias y de la neuropsiquiatría (35) y es parte de la tendencia en la investigación de todas las áreas hacia la “visualización científica” (15).

MAPEANDO AL CEREBRO HUMANO Y SUS FUNCIONES

Mucho de lo que hoy conocemos del funcionamiento cerebral fue descubierto durante la década de los ochenta. Las técnicas de imágenes cerebrales que describiremos a continuación han sido clave en la integración global de este conocimiento.

Las neurociencias, en su vertiginoso avance, están sentando las bases de una psiquiatría cada vez más enraizada en los conocimientos de la biología. La cornucopia de nuevos datos está identificando las conexiones anatómicas complejas, así como los mecanismos genéticos y moleculares que controlan la estructura y el funcionamiento cerebral. Actualmente es posible cuantificar y visualizar algunos aspectos del funcionamiento cerebral durante la actividad mental, así como el monitoreo simultáneo de la actividad neural en redes complejas de neuronas con amplia distribución espacial. ¿Cómo integrar todo este conocimiento y relacionarlo con la patología neuropsiquiátrica?

El Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos ha sido el primero en intentar integrar toda esta información en imágenes sistemáticas del funcionamiento cerebral que van de lo genético a lo bioquímico: los niveles de circuitos neuronales, los modelos integrados de la corteza cerebral, los modelos globales del funcionamiento cerebral, y los aspectos neuropsicológicos, así como las manifestaciones psicopatológicas.

La iniciativa del mapeo cerebral fue un ambicioso proyecto a 15 años para

desarrollar instrumentos informáticos (redes de computadoras, bases de datos gráficos). Al integrar los conocimientos se ayudará a resolver problemas en áreas tan complejas como la esquizofrenia, la farmacodependencia, la neurobiología del dolor, la neurobiología de la visión, la neurobiología del lenguaje y la neurobiología de la música.

Los avances como el mapeo de genes y la tomografía por emisión de positrones pueden llevar a que aumente la comprensión de la neurobiología de la esquizofrenia, pero se necesita integrar mejor la información disponible. Los recursos informáticos digitales más útiles serían los mapas de la distribución de la dopamina, de los receptores a la dopamina y de otros neuroreguladores cerebrales; bases de datos que incluyeran las imágenes cerebrales existentes con descripciones detalladas de la historia de cada paciente y constelaciones específicas de síntomas; y bases de datos con información sobre los genes que posiblemente confieran susceptibilidad a la esquizofrenia (35).

En resumen, la iniciativa del mapeo cerebral tuvo por objeto desarrollar mapas computarizados tridimensionales y modelos de la estructura, funciones, conectividad, farmacología y biología molecular del cerebro humano; esto en diferentes etapas del desarrollo y reflejando tanto los estados normales como los patológicos.

MODALIDADES DE IMÁGENES CEREBRALES FUNCIONALES

Las principales técnicas de visualización científica del funcionamiento cerebral son:

1) *Electroencefalografía computarizada* (31, 41, 58). Mediante 107 electrodos colocados sobre el cráneo se permite obtener mapas dinámicos de las fluctuaciones bioeléctricas del cerebro. El doctor Alan Gevins es quien más ha perfeccionado este método. Usando imágenes anatómicas del cráneo utiliza modelos matemáticos para corregir la distorsión inducida por el cráneo en estas señales. La intensidad regional de la actividad eléctrica cerebral se representa por medio de una escala de colores. Se analiza la correlación (coherencia) entre diversas zonas (17). Las posibilidades diagnósticas del electroencefalograma en psiquiatría se han descuidado. Gevins ha sido pionero en la utilización de 107 electrodos (en vez de los 20 convencionales) para obtener imágenes de la actividad eléctrica cerebral. Utiliza un modelo matemático de elementos finitos que permite entender la forma en que las corrientes eléctricas cerebrales son distorsionadas por el cráneo. Las funciones cerebrales se sustentan en redes computacionales distribuidas (17).

2) *Magnetoencefalografía*. Ha permitido detectar el hecho de que cada 12.5 milésimos de segundo hay un progresivo cambio de fase en la señal neuromagnética, que se inicia en los lóbulos frontales y termina en los lóbulos occipitales, y que sería un posible mecanismo a través del cual diversas zonas de la corteza, con representaciones parciales del entorno, logran integrar su

información en la imagen unitaria que llamamos “conciencia” (8, 32, 43, 54), como se vio en detalle en el capítulo III de esta obra.

3) *Resonancia magnética*. El método de resonancia magnética funcional permite visualizar, cada 100 milisegundos, la forma en que diferentes zonas corticales se activan. Lo logra gracias a su sensibilidad a la diferencia entre hemoglobina oxidada y hemoglobina reducida (2, 28, 29, 47). La espectroscopia del fósforo cerebral vía la resonancia magnética permite cuantificar el metabolismo de los precursores de los fosfolípidos membranales (fosfomonoésteres) y el metabolismo de los productos de las vías de eliminación de los fosfolípidos membranales (fosfodiésteres). Esto permite monitorear la formación y destrucción de sinapsis. Se ha informado, por ejemplo, que estos precursores anabólicos están disminuidos en los lóbulos frontales de personas con diagnóstico de esquizofrenia, mientras que los productos catabólicos están aumentados. El hallazgo nos habla de una destrucción aumentada de sinapsis y de una disminución en la construcción de sinapsis en estos pacientes (25, 37, 52).

4) *Tomografía por emisión de fotones únicos* (10, 16). La tomografía computada por emisión de fotones únicos permite visualizar el flujo sanguíneo regional o la densidad de receptores cerebrales. Utiliza fármacos marcados con yodo-123 o con tecnecio-99. De este modo, se ha detectado una perfusión sanguínea disminuida en los lóbulos parietales de pacientes con enfermedad de Alzheimer y en los frontales de pacientes con enfermedad de Pick (27). En la demencia producida por el virus de la inmunodeficiencia humana se ha reportado una alta correlación ($r = +0.80$) entre las alteraciones en pruebas neuropsicológicas y la disminución del flujo sanguíneo cerebral a la luz de la yodoanfetamina-123 (26). Se están desarrollando estrategias para cuantificar con este método los receptores muscarínicos y los receptores a opiáceos.

5) *Tomografía por emisión de positrones*. Es el método más desarrollado de imágenes cerebrales. El resto de este ensayo será dedicado al tema del PET o *Positron Emission Tomography* (56).

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Mediante un ciclotrón es posible la generación de átomos emisores de positrones (electrones con carga positiva) como el carbono-11, con vida media de 20 minutos; el oxígeno-15, con vida media de dos minutos, y el flúor-18, con vida media de dos horas.

Estos átomos son incorporados a moléculas como la glucosa para

cuantificar el consumo cerebral de glucosa; el agua para cuantificar el flujo sanguíneo cerebral regional; y diversos fármacos para igualmente cuantificar receptores y enzimas (44).

Estas moléculas marcadas son inyectadas al sujeto y transportadas al cerebro por el aparato circulatorio. Se acumulan regionalmente según la lógica interna de los procesos bioquímicos cerebrales. Así, en el caso de la C11-glucosa, las zonas cerebrales con mayor actividad en el procesamiento de información captarán más material radiactivo. Las zonas más activas recibirán mayor flujo sanguíneo y por tanto más H₂O marcada con O (15). Las zonas con mayor densidad de un receptor específico captarán mayor cantidad del radiofármaco.

La distribución espacial de las moléculas marcadas en el interior del cerebro es visualizada aprovechando que cada positrón interacciona con un electrón generando dos fotones de 511 kiloelectrón-volts que viajan en dirección opuesta (180°) y tienen suficiente energía para traspasar el cráneo (véase fig. II.21, cap. II). Un anillo de detectores colocado alrededor de la cabeza del individuo detecta estos fotones y almacena la información en una computadora (véase fig. II.22, cap. II). Una vez que se han detectado alrededor de un millón de eventos de este tipo, la computadora calcula, utilizando los algoritmos tomográficos convencionales, el mapa de la distribución del radiofármaco en el cerebro.

La información numérica en la computadora de la distribución espacial de la radiactividad es ajustada de acuerdo con parámetros bioquímicos y representada mediante el uso de un código de color en imágenes visuales.

MAPAS METABÓLICOS CEREBRALES ANTE LA ESTIMULACIÓN VISUAL

Los estudios iniciales de la respuesta metabólica cerebral ante la estimulación visual fueron realizados por el grupo del doctor Phelps en la Universidad de California, campus Los Ángeles. Se cuantificó la captura cerebral de glucosa ante diferentes niveles de estimulación visual (38). Para evitar el problema derivado de que la glucosa es rápidamente metabolizada utilizaron desoxiglucosa, que entra a las células, es fosforilada y ya no es metabolizada, siendo posible visualizar la afección con la que diferentes zonas cerebrales captan la glucosa. La desoxiglucosa es convertida en sustancia emisora de positrones mediante la adición de un átomo de flúor-18.

En un primer experimento se inyectó 18-fluordesoxiglucosa a cinco adultos. Para obtener valores basales de la tasa metabólica en la corteza visual se les estudió con los ojos cerrados. Los valores basales fueron de 8.4 mg de

glucosa por 100 g de cerebro/min en la corteza visual primaria y de 6.7 mg/100 g de cerebro/min en la corteza visual asociativa. Al día siguiente, una vez que ya se contaba con las “fotografías metabólicas” basales y que la radiactividad del estudio anterior había desaparecido, se repitió la inyección. Esta vez, el estudio tomográfico se hizo con los ojos abiertos y con estimulación de la vía visual mediante luz blanca. Comparada con el día anterior, la corteza visual primaria en el lóbulo occipital registró un aumento de 12%. La corteza visual asociativa registró, por otra parte, un aumento de seis por ciento.

En un segundo experimento se aumentó la complejidad de la escena visual mediante el uso de un tablero de cuadros negros y blancos. La tasa metabólica para la glucosa registró un aumento de 25% tanto en la corteza visual primaria como en la corteza visual asociativa.

La estimulación visual se hizo aún más compleja permitiéndole a dos sujetos observar el entorno visual complejo de un parque adyacente a nuestro laboratorio. Esto proporcionó una estimulación visual polifacética que nos permitió examinar los requerimientos metabólicos del procesamiento e interpretación de un escenario altamente complejo, así como de conocer la reserva metabólica de la corteza visual. La respuesta metabólica de la corteza visual fue la mayor que hemos observado a partir de la estimulación visual: 45% sobre los valores basales en la corteza visual primaria y 59% en la corteza visual asociativa. Sin embargo, regiones locales de la corteza visual exhibieron aumentos hasta del 100% (38).

En fechas más recientes, el doctor Seki ha definido cuatro canales visuales en el cerebro humano, utilizando el método del flujo sanguíneo cerebral con agua marcada con oxígeno-15 y tomografía de positrones (60):

1. Canal magnocelular-talámico/occipito-parietal con tiempos rápidos de conducción. Se especializa en transmitir información relacionada con movimiento en la escena visual.

2. Un subsistema del canal parvocelular-talámico/occipito-temporal. Es más lento, de alta resolución, funciona en blanco y negro. Se especializa en la discriminación de formas y en el reconocimiento de objetos.

3. Un subsistema del canal parvocelular-talámico/occipito-temporal que se especializa en la transmisión de información sobre el color.

4. Un subsistema, estrechamente relacionado con el anterior, que es sensible a formas coloreadas.

VISUALIZACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL ASOCIADO A PROCESOS COGNITIVOS

Destacan en esta área de interfase entre la neuropsicología y la psicología cognitiva los estudios sobre: *a)* el procesamiento de información musical; *b)*

el procesamiento de información lingüística; c) los correlatos neurobioquímicos de la memoria a corto plazo (*working memory*), y d) los correlatos cerebrales de la atención.

En una serie de notables trabajos, la doctora Justine Sergent, del laboratorio de neurociencia cognitiva del Instituto Neurológico de Montreal, ha iniciado el “mapeo del cerebro de los músicos” (49). Por ejemplo, las áreas cerebrales que se activan (aumentan el flujo sanguíneo) cuando un músico descifra una partitura desconocida y la toca en el piano son: a) el giro supramarginal izquierdo que corresponde al mapeo de información musical visual y auditiva; b) mediación de las transformaciones entre la representación visuoespacial de la partitura y la representación del modelo de posicionamiento dinámico de los dedos sobre el teclado que se lleva a cabo en el lóbulo parietal superior; c) corteza prefrontal, en una superficie cortical entre el área de Broca y el área motora suplementaria; se relaciona con la planeación de las actividades motoras basada en información de la partitura, recibida del lóbulo parietal superior. Tiene que ver con la secuencia y el *timing* de los movimientos sobre el teclado.

El procesamiento cerebral de palabras ha sido estudiado por los doctores Raichle, Petersen y Fiez de la Universidad de Washington en St. Louis, Mo. (36). La presentación visual de palabras activa bilateralmente varias áreas de la corteza cerebral extraestriatal. La presentación auditiva de palabras activa bilateralmente áreas del giro temporal superior y la corteza temporoparietal izquierda. Pronunciar palabras activa la corteza sensoriomotora, el área motora suplementaria y regiones del cerebelo. La generación de verbos a partir de nombres activa la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal anteroinferior izquierda y el cerebelo lateral inferior izquierdo.

En los estudios de memoria visual de corto plazo de Jonides y colaboradores (24) se les pidió a los sujetos recordar la localización espacial de grupos de puntos presentados brevemente en un monitor de televisión. Durante los estudios de flujo sanguíneo cerebral se calificó la capacidad de los sujetos de recordar la localización de cada grupo de hemisferio cerebral derecho frontal, premotor, parietal y occipital. Áreas totalmente diferentes fueron activas cuando Paulesu solicitó a sus sujetos que recordaran seis letras. Esto activó módulos específicos tanto en el hemisferio izquierdo como en el derecho. El doctor Marcus Raichle resume estas investigaciones diciendo: la memoria a corto plazo (*working memory*) es un cerebro, distante en el espacio, que se activa para apoyar una actividad determinada (42). La memoria icónica a corto plazo está íntimamente implicada en los mecanismos de la conciencia.

El doctor Posner habla de tres “redes atencionales”, una variedad de estructuras subcorticales que difieren según se trate de: *a)* enfocarse en un estímulo sensorial; *b)* mantener el estado de alerta, y *c)* llevar a cabo una variedad de operaciones ejecutivas. En particular, la activación del giro cingulado anterior es importante para la atención a los estímulos sensoriales (40). Según Francis Crick, la atención implica un “cuello de botella” (8). El procesamiento temprano de la información funciona en paralelo; la atención, en serie.

Es probable que de todos estos módulos corticales mencionados algunos resultados de las diversas computaciones lleguen a la conciencia. En palabras de Crick: “Lo que llega a la conciencia no son las computaciones sino los resultados de las computaciones” (8).

Para el filósofo Jerry Fodor la mente está formada de módulos independientes, cada uno con su propósito especial y un procesamiento automático rápido parcialmente especificado en los genes. Su organización es jerárquica: la información del mundo exterior pasa primero por un sistema de transductores sensoriales y de módulos de entrada que generan un formato común, independientemente del sentido del que se trate. Este formato es el adecuado para un procesamiento central. Cada módulo tiene su arquitectura neural específica. Otros módulos no tienen acceso al procesamiento interno de un módulo dado, sino sólo al resultado de sus computaciones (encapsulamiento) (13, 14). Cada módulo es como una supercomputadora de propósitos especiales. Los procesos mentales son secuencias causales de transformaciones de representaciones mentales. La conducta inteligente está basada en una arquitectura cerebral y cognitiva constituida por jerarquías de procesadores de símbolos. Estos procesadores comienzan a ser visualizados.

MADURACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL EN LOS INFANTES

Hace años, basándose en estudios en animales, Kennedy propuso que las estructuras cerebrales que, durante la maduración, metabolizaban glucosa a niveles iguales o mayores que en la vida adulta, eran las que determinaban la conducta. Estas ideas encuentran una confirmación parcial en los estudios de Phelps y Chugani utilizando la tomografía por emisión de positrones (7).

En los recién nacidos el consumo cerebral de glucosa es intenso en la corteza sensoriomotora, en el tálamo, en el cerebro medio/tallo cerebral y en el vermis cerebelar, la parte central y filogenéticamente más antigua del cerebelo. Casi no hay metabolismo de glucosa en los ganglios basales ni en el resto de la corteza cerebral. Esto es congruente con el predominio funcional subcortical a esta edad. El patrón metabólico del tálamo con consumo alto y

del cuerpo estriado con consumo bajo se asemeja al patrón de la corea de Huntington. Es éste, por tanto, el sustrato fisiológico de la “corea funcional” en los neonatos, es decir, de los movimientos involuntarios en sus extremidades.

El aumento en el metabolismo de los ganglios basales y en casi todo el resto de la corteza cerebral (a excepción de la corteza frontal y de otras áreas asociativas) durante el segundo y tercer mes de vida es congruente con la rápida maduración del electroencefalograma (que refleja predominantemente la actividad cortical) y la aparición de los precursores del ritmo alfa. Conductualmente varios reflejos, como el tónico del cuello, comienzan a ser suprimidos supuestamente por el aumento de la actividad cortical. Hacia los tres o cuatro meses los movimientos coreicos comienzan a ser sustituidos por movimientos más coordinados que se correlacionan con una mayor actividad parietal.

Se piensa que hacia los ocho o nueve meses se inicia el desarrollo cognoscitivo, lo cual se correlaciona con el aumento metabólico en las zonas frontales y de asociación. Conductualmente el infante demuestra ansiedad en presencia de extraños (7).

CORTEZA CEREBRAL Y NEUROCIENCIA COMPUTACIONAL

En todos los mamíferos, dice el doctor David Mumford, “la neocorteza cerebral tiene una estructura extremadamente similar: seis capas con un reducido número de tipos celulares, uno de los cuales —la célula piramidal— representa más de la mitad del total de las células; y un patrón similar de conectividad local, global dentro de la corteza y subcortical” (33, 34).

El que en el ser humano las diferentes vías visuales, lingüísticas, musicales y motoras tengan una estructura celular y un patrón de conectividad “extremadamente similar” sugiere que, a pesar de la aparente diferencia en sus funciones, desde el punto de vista computacional y matemático-geométrico deben existir isomorfismos importantes en el procesamiento cerebral de información. La lógica de esta operación informática básica de la corteza cerebral es uno de los grandes enigmas que trata de dilucidar la neurociencia computacional, disciplina que conjunta neurobiólogos, matemáticos, informáticos y neuropsicólogos. La neurociencia computacional es la disciplina que puede proporcionar un marco teórico para los diversos hallazgos en el área de las imágenes cerebrales funcionales (12).

¿Cuál es el significado computacional de la arquitectura celular encarnada en la corteza cerebral? ¿Cuáles son las características de este módulo

computacional tan versátil que igual analiza información visual que musical y lingüística?

La neocorteza tiene una íntima conectividad con el tálamo. Casi toda la información que llega a la corteza cerebral lo hace vía el tálamo. Cada área de la corteza está conectada con un núcleo del tálamo: “Geométricamente, es como si el tálamo fuera una séptima capa elaborada de la corteza cerebral”, ya que gran cantidad de axones conectan también la corteza cerebral con el tálamo en forma recíproca (33). Según Mumford, el tálamo es como un “pizarrón activo” donde las diferentes áreas de la corteza cerebral, funcionando simultáneamente (en paralelo), inscriben temporalmente los resultados de sus computaciones para enterar a otros núcleos del tálamo y, por tanto, a otras zonas de la corteza cerebral.

Piensen que la corteza contiene múltiples expertos con una profunda comprensión de patrones y limitantes específicos usualmente presentes en el mundo: cada experto hace aproximaciones basadas en su conocimiento y, si bien muchas de esas aproximaciones son compatibles y supuestamente correctas, algunas contradicen a otras y se tienen que tomar decisiones las que sugiero que se hacen por una forma de votación, proceso que se lleva a cabo en la suma de estímulos en las dendritas de las células talámicas.

Estos cálculos se realizan en unos cuantos milisegundos para pasar a otro asunto que amerite decisión; por esto se habla de un “pizarrón activo” que se borra unas 40 veces por segundo, es decir, cada 25 milisegundos. El tálamo, a pesar de ser unas 50 veces menor en tamaño a la corteza cerebral, puede procesar toda esta información, pues la recibe en forma procesada y resumida (33).

Se estima que cada hemisferio cerebral contiene unos 10 000 millones de neuronas. Éstas están distribuidas en unos 100 módulos o áreas funcionales. Cada módulo, por tanto, contiene unos 100 millones de neuronas, de las que 60 millones son neuronas piramidales. Dado que cada módulo o “experto corticocerebral” está conectado con otros 30, cada una de estas vías intracorticales contiene $60\,000\,000/30 = 2\,000\,000$ de axones piramidales, es decir, una vía del grosor del nervio óptico, principal puerta de la percepción del entorno al cerebro. En esta arquitectura, el trabajo computacional de la corteza es fundamentalmente el que va y viene en las vías recíprocas que conectan pares de áreas, tratando de reconciliar sus constructos vía algún tipo de “algoritmo de relajación” (33, 34).

Las ideas aquí discutidas se refieren al procesamiento sensorial de información llevada a cabo en la parte posterior de la corteza cerebral. Hay similitudes entre estas ideas y la “teoría de la resonancia adaptativa” de Carpenter y Grossberg (6), la “teoría de funciones hiperbase” de Poggio (39),

la “teoría de procesamiento a contracorriente” de Deacon (9) y las “teorías de las retroproyecciones” de Rolls (45).

La teoría computacional del pensamiento ha avanzado gracias al trabajo de filósofos y psicólogos en la “ciencia cognoscitiva”. El doctor Jerry Fodor (13, 14) ha relacionado teorías intencionales de la mente con los procesos computacionales que las subyacen. Sus sistemas de explicación psicológica basados en creencias y deseos nos explican cómo los procesos mentales son procesos computacionales. Para la integración del área de las imágenes cerebrales con la psiquiatría sería prioritario establecer vínculos entre los modelos computacionales/intencionales de Fodor y los modelos neurobiológicos/geométricos de Mumford.

NEUROPSICOLOGÍA DEL PROCESAMIENTO CEREBRAL DE CARAS Y APELLIDOS

Todos hemos padecido la pena de reconocer a una persona, pero no recordar su nombre completo. Esto hace suponer que los archivos cerebrales de caras tienen autonomía funcional de los archivos cerebrales de nombres.

El laboratorio de ciencias cognoscitivas de la Universidad de McGill ha probado que el procesamiento de caras implica la corteza ventro-medial del hemisferio derecho (50). El procesamiento de apellidos activa la corteza cerebral del hemisferio izquierdo. Se utilizó tomografía por emisión de positrones, con la que se cuantificó el flujo sanguíneo cerebral regional utilizando agua marcada con oxígeno-15 y fotografías de un minuto de exposición. Las tareas que fueron “imagenadas” (*imaged*) en 10 sujetos diestros son:

1. Presentación de un estímulo visual (cara) en un monitor de televisión de alta resolución, pidiéndole al sujeto solamente ver la pantalla. Esta “fijación pasiva” fue la condición control, y el flujo sanguíneo cerebral así evocado fue restado (sustracción digital) de las siguientes tres tareas para eliminar la activación cerebral debida a factores externos al diseño experimental, como serían el flujo sanguíneo debido a simplemente estar despierto y con los ojos abiertos recibiendo información de un televisor.

2. Al presentarle las caras a los sujetos (una cada dos segundos) se les pedía que categorizaran el sexo de la persona, como masculino o femenino.

3. Se solicitaba que tomaran la decisión de si las caras presentadas pertenecían o no a individuos conocidos.

4. Se les pedía llevar a cabo una categorización semántica: ¿Se trata de la cara de un político o de un actor? El procesamiento de caras involucró a la corteza ventro-medial del hemisferio derecho, avanzando en una progresión

de atrás hacia adelante de la identificación del sexo, a la decisión de familiaridad, a la categorización semántica. En términos de las áreas corticales de Brodmann implicadas en el procesamiento de la información geométrica de la cara: la identificación del sexo resultó en la activación del giro lingual (área 18) y del giro fusiforme posterior (área 19) en la corteza occipital; tanto la decisión de familiaridad como la categorización semántica involucraron al giro fusiforme derecho (áreas 19-37) y al giro parahipocámpico (área 36) en las partes inferiores de la corteza temporal y occipital.

5. Presentación de nombres y apellidos en la pantalla visual, que fue la condición control que se usó para sustraerla de las siguientes tres tareas.

6. Presentación de los nombres (uno cada dos segundos), pidiéndose categorizar el sexo.

7. ¿Pertenece los nombres a individuos conocidos? (Reconocer.) ¿Se trata del nombre de un político o de un actor? (Categorización semántica.) El procesamiento de nombres propios activó la corteza lateral del hemisferio izquierdo, así como la corteza ventro-posterior de ambos hemisferios. El giro occipital inferior izquierdo (área 18) se activó en las tres tareas con nombres propios. Las tareas de reconocimiento y de categorización semántica activaron el giro temporal medio (área 21) y el lóbulo parietal en su área inferior (área 39-40). El polo temporal izquierdo (área 38) fue activado específicamente en la categorización semántica (¿“político o actor”?).

Era de esperarse, con base en estudios previos en pacientes con daño cerebral, que el hemisferio derecho procesara información relativa a caras y el izquierdo relativa a nombres. Una pequeña sorpresa de este estudio pionero de los doctores Sergent, McDonald y Zuck fue la asimetría en la organización de las estructuras cerebrales que procesan información biográfica similar. Por ejemplo, la activación del giro parahipocámpico derecho durante la categorización semántica de caras haría esperar una activación del giro parahipocámpico izquierdo durante la categorización semántica de nombres. Esto último no sucedió. Más sorprendente aún es la total ausencia de traslape en la activación cerebral asociada con la tarea semántica de caras y la tarea semántica de nombres, pues sugiere que la misma información (categoría profesional) debe estar almacenada en diferentes formatos y en regiones específicas del cerebro. La información de si un individuo es un político o es un actor parece quedar registrada simultáneamente en un lugar para su cara y en otra área cerebral distinta para su nombre (50).

Los estudios con tomografía por emisión de positrones han implicado tres áreas cerebrales en la fisiopatología del trastorno obsesivo-compulsivo: la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada y la cabeza del núcleo caudado. Thomas Insel ha explorado la posibilidad de que estas estructuras formen parte de un circuito que está hiperactivo en el desorden obsesivo-compulsivo (23). De particular interés resulta el hecho de que la hiperactividad metabólica de la corteza orbitofrontal disminuye con el tratamiento (3).

Una pista sobre los procesos cognoscitivos computados en la porción orbitofrontal de la corteza prefrontal lo proporciona un paciente estudiado por Eslinger y Damasio a quien se le removió quirúrgicamente la corteza orbitofrontal debido a un tumor en esta área (11). El paciente, un contador exitoso de 35 años y buen padre de familia, cambió su personalidad después de la cirugía: malas decisiones financieras que finalmente lo llevaron a la bancarrota, el desempleo y la separación de su familia; frecuentes pérdidas de empleo por desorganización e impuntualidad:

[...] necesitaba como dos horas en la mañana para estar listo para trabajar, y algunos días eran consumidos totalmente en rasurarse y lavarse el pelo. Decidir dónde cenar podría llevarle horas ya que discutía la posición de las mesas, los detalles del menú, la atmósfera y la administración de los diferentes restaurantes. Se dirigía a cada restaurante para ver qué tanta gente había, y aun así no podía decidir cuál escoger. La compra de objetos menores requería de detalladas consideraciones sobre marcas, precios y el mejor método de compra.

El paciente presentaba un funcionamiento muy adecuado en su intelecto y memoria. Sin embargo, era incapaz de suprimir un torrente de pensamientos y de dudas obsesivas clásicas. La pérdida de la corteza orbitofrontal le impedía generar planes internos apropiados y respondía impulsivamente a contingencias externas. Una de las hipótesis de Insel es que la corteza orbitofrontal realiza un control supresivo de pensamientos y memorias irrelevantes que interfieren con el curso normal de toma de decisiones.

¿Cómo planea el cerebro humano? La corteza cerebral prefrontal es la estructura clave. Su porción dorso lateral anticipa los eventos y los almacena en engramas de una memoria provisional de secuencias conductuales. Su porción ventral y medial (de la que la corteza orbitofrontal es parte) suprime las influencias de engramas anteriores y lleva a cabo un control de interferencias.

¿Cuál podría ser el circuito anatómico hiperactivo en el desorden obsesivo-compulsivo? Tanto la corteza orbitofrontal como la corteza cingulada están conectadas con el núcleo caudado; éste es excitado por el ácido glutámico como neurotransmisor. El núcleo caudado, a su vez, inhibe al *globus pallidus*, que a su vez inhibe al tálamo. Las conexiones del tálamo con

la corteza orbitofrontal y con la corteza cingulada completan el circuito. Desde el punto de vista de la teoría general de sistemas (18), el que existan dos pasos inhibitorios da la posibilidad de un circuito reverberante: un aumento en la inhibición del núcleo caudado sobre el *globus pallidus* podría causar una disminución de la inhibición de éste sobre el tálamo. Al quedar desinhibido el tálamo se activa la vía talamocortical, que a su vez excita al núcleo caudado, el cual inhibe aún más al *globus pallidus*, lo que causa aún más desinhibición en el tálamo (55). Tenemos así un circuito reverberante que integraría los hallazgos de la tomografía de positrones.

Otra prueba que apoya la implicación de este circuito en el desorden obsesivo-compulsivo es la señalada por Baxter: la correlación en la actividad del núcleo caudado con la corteza orbitofrontal es mayor de $r=0.40$; y esta correlación no sólo desaparece con el tratamiento exitoso de estos pacientes, sino que en los sujetos controles no hay correlación entre estas dos estructuras (3).

En resumen, la tomografía por emisión de positrones ha detectado tres estructuras cerebrales que están hiperactivas en el desorden obsesivo-compulsivo. Éstas están conectadas anatómicamente y el análisis del sistema plantea la posibilidad de un circuito reverberante que disminuye su actividad con el tratamiento.

Es urgente la necesidad de estudiar los circuitos cerebrales que subyacen a los síntomas específicos de los síndromes psiquiátricos. ¿Cuál es el circuito específico de la duda patológica en el delirante? ¿Cuál es el circuito de la certeza patológica en el obsesivo? ¿Cuál es el circuito de la apatía en el esquizofrénico? ¿Cuál es el circuito de la generosidad y el optimismo en el maniaco? (19) Estas preguntas no son de gran interés sólo para la psiquiatría: la crisis epistemológica en las ciencias sociales las está acercando a las ciencias biológicas y en particular a la neurobiología. La neurobiología de la duda podría ayudar a entender la psicología del escepticismo político y su relación con la información contradictoria que circulan los medios de difusión masiva. La neurobiología de los delirios podría ayudar a que se entendiera el fanatismo. La neurobiología de la generosidad podría ayudar a entender el altruismo, que buena falta nos hace en estos tiempos de narcisista y egoísta individualismo neoliberal posmoderno.

IMÁGENES CEREBRALES Y ESQUIZOFRENIA

Los estudios con tomografía por emisión de positrones han visualizado una disminución en el consumo de glucosa de la corteza dorsolateral prefrontal en personas con diagnóstico de esquizofrenia y síntomas como apatía y

aplanamiento afectivo (5, 30, 57, 59). ¿A qué se debe esta hiperactividad? Decenas de estudios con tomografía de rayos X ponen de manifiesto un crecimiento de los ventrículos cerebrales en esquizofrénicos (51). Se acepta la idea de que este crecimiento se debe a pérdida de tejido. ¿De cuál tejido? Cuantificaciones de materia gris y de materia blanca vía resonancia magnética nuclear reflejan una disminución específica de materia gris en lóbulos frontales y temporales de esquizofrénicos.

La materia blanca no está disminuida, lo cual refleja posible destrucción sináptica, ya que si hubiera muerte neuronal los axones de estas neuronas serían eliminados y esto se reflejaría en una disminución de las conexiones córtico-corticales y por tanto de la materia blanca a la luz de la resonancia magnética. La espectroscopia del fósforo evidencia una disminución de fosfomonoésteres y un aumento de fosfodiésteres en la corteza frontal y temporal, lo cual es compatible con una destrucción incrementada de sinapsis. Ésta podría deberse a neuronas situadas en lugares erróneos, lo cual determina la poda de sus sinapsis que no logran conectarse adecuadamente. Esto sucede hacia los 18 años, cuando se están terminando de mielinizar las vías córtico-frontales.

Los hallazgos neuroanatómicos de autopsia de personas que en vida fueron diagnosticadas de esquizofrenia, realizados por Akbarian y Bunney, apoyan la hipótesis de una migración neuronal anormal durante los primeros meses del desarrollo embrionario, lo que resulta en una citoarquitectura cortical distorsionada en el área dorsolateral prefrontal y en el lóbulo temporal (1).

Sabemos que durante los días 40 a 125 del desarrollo fetal hay una abundante producción de neuronas posmitóticas en la zona ventricular. Estas neuronas tienen que recorrer una cierta distancia hasta llegar a su lugar en la capa VI de la futura corteza cerebral. Una oleada subsecuente de neuronas migra de la zona ventricular de la capa VI y pasa a ocupar su lugar en la capa V y así sucesivamente hasta llegar a formarse la oleada migratoria de neuronas que ocuparon la capa más superficial de la corteza cerebral, es decir, la capa I. El procesamiento de información por los módulos corticales depende críticamente de la posición y geometría de las neuronas.

EL RECEPTOR DOPAMINÉRGICO D_4 Y LA ESQUIZOFRENIA

El grupo del doctor Philip Seeman de la Universidad de Toronto encuentra una elevación de 600% en la densidad de receptores a dopamina tipo D_4 en los ganglios basales de cerebros autopsiados de personas que en vida

recibieron el diagnóstico de esquizofrenia. Además, encontró que el tejido cerebral de los esquizofrénicos no responde a los guaninonucleótidos. Éstos normalmente causan un aumento en la unión de la raclopride, efecto que está ausente en las muestras de tejido en los esquizofrénicos. “Esta observación sugiere que podría haber alguna alteración en el acoplamiento funcional de los receptores a la dopamina en la esquizofrenia mediado por la proteína-G, que podría ser tan importante como el cambio en el número de receptores D_4 ” (48).

Debido a que parte de los pacientes estudiados nunca habían recibido neurolépticos, se afianza la idea de que se trata de un cambio biológico relacionado con la esquizofrenia y no con el tratamiento psicofarmacológico.

El hallazgo reconcilia una contradicción. Los norteamericanos, usando tomografía por emisión de positrones y metilespiperona, publicaron que había un aumento en los receptores a dopamina tipo D_2 en la esquizofrenia. Los suecos, que cuantificaban a los receptores D_2 con raclopride, no veían tal aumento, lo cual era devastador para la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. Hoy sabemos que no sólo existen los receptores D_1 y D_2 , sino también los D_3 , D_4 y D_5 , como se vio en el capítulo iv de esta obra. El raclopride de los suecos cuantificaba los D_2 y los D_3 . La metilespiperona cuantificaba los D_2 , D_3 y D_4 . Como son los receptores D_4 los que están elevados 600% en pacientes con esquizofrenia, por eso, sin saberlo pues todavía el gen del receptor D_4 no había sido descrito, ambos grupos tenían parcialmente razón: los receptores D_2 no están aumentados en la esquizofrenia (como sostenían los suecos), pero sí hay un aumento en la función dopaminérgica en los esquizofrénicos (vía los receptores D_4 , cuya existencia era ignorada recientemente) (40).

CEREBRO Y SOCIEDAD

Hasta el siglo xix la información del entorno que reverberó en los circuitos cerebrales corticotálamicocorticales fue la mediada por códigos de interacción social en el seno de la familia, la escuela, el trabajo y las pequeñas comunidades informales de amigos. Hoy ya no es así. Los medios colectivos difunden una sola voz: la de la mercadotecnia de las empresas multinacionales. Las dendritas corticales codifican hoy códigos de interacción consumista. La enorme cantidad de talento humano invertida en cada comercial de televisión de 30 000 milisegundos (1 200 ciclos corticotálámicos) tiene como principal criterio de diseño grabarse

profundamente en los códigos abstractos de las arquitecturas neuronales.

La voz unificadora de unos cuantos mercadotecnistas domina mucha de la cosmovisión de los fragmentados narcisos posmodernos. ¿Es éste un aprovechamiento digno de nuestras sofisticadas arquitecturas computacionales corticocorticales? ¿Pienso invertir los “algoritmos de relajación” de mi cerebro en decidir entre Pepsi y Coca, entre Volkswagen y Toyota, entre Tecate y Don Pedro, entre IBM y Mac, entre McCormick y Herdez? Lamentamos informar que ya comienzan a usarse métodos de imágenes cerebrales (hoy por hoy sólo los más rudimentarios) para diseñar comerciales mas “eficaces” (22, 46).

Los medios de difusión colectiva son un potencial aliado de las actividades en pro de la salud mental, sobre todo en la campaña contra la estigmatización social de nuestros pacientes. Un ingrediente fundamental de la salud mental es la ecología de los símbolos socioculturales que rodea al individuo. Los medios masivos de difusión son los grandes productores y promotores de estos símbolos. La identidad cultural es un componente esencial de la identidad personal y, por ende, de la salud mental. Es igualmente importante cuidar los símbolos, ceremonias y costumbres de nuestras raíces milenarias. Hay formas de organización social, como la familia extendida, que es fundamental preservar. El experto en salud mental tiene otros muchos temas que abordar ante los medios: la relevancia de elementos estéticos en la calidad de vida de los individuos; la urgencia de enriquecer nuestra cultura con responsabilidad ecológica o con altruismo comunitario, etcétera (20).

El momento es oportuno. Los métodos de compresión de imágenes digitales basados en matemática fractal permitieron una condensación de 4:1 para 1993 y de 8:1 para 1994. Esto quiere decir que en un par de años los satélites de telecomunicaciones aumentarán su capacidad de transmitir información en 800 por ciento.

Quizá el lector se sienta un poco perplejo ante tanta información novedosa. En efecto, el área de las imágenes cerebrales funcionales está avanzando muy rápidamente y hay un exceso de datos empíricos así como un déficit de modelos integrativos. Pienso que la filosofía de la mente (4) puede ayudar, clasificar y ordenar. Tanto los trabajos de Llinás (32), como los de Mumford (33, 34) y de Crick (8), apuntan a la importancia de los circuitos corticotalámicos y sus oscilaciones sincronizadas cada 25 milisegundos como correlato fundamental de la conciencia, como se vio en el capítulo III de esta obra. Los estudios de Graham y Stephens (21, 53) señalan el camino sobre

cómo el estudio de pacientes psiquiátricos con cierta sintomatología muy bien definida puede iluminar algunos problemas de la filosofía de la mente. Las técnicas de imágenes cerebrales serán, sin duda, uno de los pilares de la filosofía de la psicopatología.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece el apoyo recibido de la DGAPA/UNAM y de Conacyt en el Programa de Investigación Interdisciplinaria “Modelos cognitivos de la mente”, y la orientación de la doctora Lourdes Valdivia y del doctor José Luis Díaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akbarian, S., Bunney, W. E., Potkin, S. G., Wigal, S. B., Hagman, J. O., Sandman, C. A. y Jones, E. G. (1993). “Altered distribution of NDAP-diaphorase Cells in frontal lobes of schizophrenies implies disturbances in cortical development”. *Arch. Gen. Psychiat.* 50: 169-177.
2. Alper, J. (1993). “Echo-planar MRI: learning to read minds”. *Science* 261: 556.
3. Baxter, L. R. (1992). “Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder”. *Arch. Gen. Psychiat.* 49: 681-689.
4. Block, N. (1992). “El modelo computacional de la mente”. *Cuadernos de Cognia (Programa de Investigación Interdisciplinaria “Modelos cognitivos de la mente”)*, núm. 2. Universidad Nacional Autónoma de México.
5. Brodie, J. D., Gómez-Mont, F., Volkow, N. D., Corona, J. F., Wolf, A. P., Wolkin, A. y Russell, J. A. G. (1985). “Analysis of positron emission transaxial tomography images in psychiatric disorders”. *Memorias de la Séptima Conferencia Nobel (Estocolmo)*. T. Greitz (comp.). *Metabolism of the human brain studied with PET*, pp. 180-195.
6. Carpenter, G. y Grossberg, S. (1987). “A massively parallel architecture for a self-organizing neural pattern recognition machine”. *Computer Vision, Graphics and Image Processing* 37: 54-115.
7. Chugan, H. T. y Phelps, M. E. (1986). “Maturational changes in cerebral function in infants determined by fluor-18-deoxyglucose”. *Science* 231: 840-842.
8. Crick, F. (1994). *The astonishing hypothesis: the scientific search for the soul*. Scribner's. Nueva York.
9. Deacon, T. (1988). “Holism and associationism in neuropsychology”. En: E. Perecman (comp.). *Integrating theory and practice in clinical neuropsychology*. Erlbaum.

10. Diksic, M. Y. y Reba, R. C. (comps.) (1991). *Radiopharmaceuticals and brain pathology studied with PET and SPECT*. CRC Press. Nueva York.
11. Eslinger, P. J. y Damasio, A. R. (1985). "Severe disturbance of higher cognition after bilateral lobe ablation: patient EVR". *Neurology* 35: 1731-1741.
12. Felleman, D. J. y Van Essen, D. C. (1991). "Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex". *Cerebral Cortex* 1: 1-47.
13. Fodor, J. (1983). *The modularity of mind*. MIT Press. Cambridge.
14. Fodor, J. (1987). *Psychosemantics*. MIT Press. Cambridge.
15. Friedhoff, R. M. (1991). "Visualization". *The second computer revolution*. W. H. Freeman.
16. George, M. S. (comp.) (1991). *Neuroactivation and neuroimaging with SPET (SPECT)*. Springer Verlag. Nueva York.
17. Gevins, A. S. e Illes, J. (1991). "Neurocognitive networks of the human brain". En: R. A. Zappulla (comp.). "Windows on the Brain: neuropsychology's technological frontiers". *Ann. NY Acad. Sci.* 620: 22-44.
18. Gómez-Mont, F. (1980). "Raíces y frutos del pensamiento sistémico en la psiquiatría". *Salud Mental* 3(3): 6-12.
19. Gómez-Mont, F. (1993a). "Neuropsicología de la duda, comunicación de las masas y escepticismo". *Salud Mental* 16(3): 9-15.
20. Gómez-Mont, F. (1993b). "La salud mental y los medios de difusión colectiva". *Información Clínica* 4 (7): 1-2.
21. Graham, G. y Stephen, G. L. (1994) "Mind and mine. What psychopathology tells us about self-consciousness?" En: G. L. Stephen (comp.). *Philosophical psycho pathology*. MIT Press. Cambridge.
22. Grob, M. (1992). "Image analysis for advertisement purpose: a computational model of visual perception". *Computers and Graphics* 16: 213-221.
23. Insel, T. (1992). "Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder". *Arch. Gen. Psychiat.* 49: 739-744.
24. Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S. y Mintun, M. A. (1993). "Spatial working memory in humans as revealed by PET". *Nature* 363: 623-625.
25. Kauppinen, R. A., Williams, S. R., Busza, A. L. y Van Bruggen, N. (1993). "Applications of magnetic resonance spectroscopy and diffusion weighted imaging to the study of brain

biochemistry and pathology". *TINS* 16: 88-95.

26. Kuni, C. C. (1991). "Quantitative I-123-IMP brain SPECT and neuropsychological testing in AIDS dementia". *Clin. Nucl. Med.* 16: 174-177.
27. Kuwabara, Y. (1990) "Comparison of I-123 IMP and Tc-99-HMPAOSPECT studies with PET in dementia". *Ann. Nucl. Med.* 4: 75-82.
28. Kwong, K. K. (1992) "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 5675- 5679.
29. Kwong, K. K. (1994). *Magnetic resonance movie of human brain activity*. Reunión Anual 160. American Association for the Advancement of Science. San Francisco.
30. Levy, A. V., Gómez-Mont, F., Volkow, N. D., Corona, J. F., Brodie, J. D. y Cancro, R. (1992). "Spathal low frequency pattern analysis in PET: a study between normals and schyzophrenics". *J. Nuclear Medicine* 33: 287-295.
31. Livanov, M. N. (1977). *Spatial organization of cerebral processes*. Halsted Press. Nueva York.
32. Llinás, R. y Ribary, U. (1993). "Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2078-2081.
33. Mumford, D. (1991). "On the computational architecture of the neocortex. I. The role of the thalamo-cortical loop". *Biol. Cybernet* 65: 135-145.
34. Mumford, D. (1992). "On the computational architecture of the neocortex. II. The role of cortico-cortical loops". *Biol. Cybernet* 66: 241-251.
35. Pechura, C. M. y Martin, J. B. (comps.) (1991). *Mapping the brain and its functions*. National Academy Press.
36. Petersen, S. E. y Fiez, J. A. (1993). "The processing of single words studied with positron emission tomography". *Annu. Rev. Neurosci.* 16: 509-530.
37. Pettegrew, J. W., Keshavan, M. S., Panchalingam, K., Strychor, S., Kaplan, D. B., Tretta, M. G. y Allen, M. (1991). "Alterations in brain high-energy phosphateand membrane phopholipid metabolism in first-episode, drug-naiveschizophrenics". *Arch. Gen. Psychiat.* 45: 563-568.
38. Phelps, M. E., Kuhl, D. E. y Mazziotta, J. C. (1980). "Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans". *Science* 211: 1445-1448.
39. Poggio, T. y Girosi, F. (1990). "A theory of networks for learning". *Science* 247: 978-982.
40. Posner M. I. (1993). "Seeing the mind". *Science* 262: 673-674.

41. Prichep, L., Gómez-Mont, F., John, E. R. y Ferris, S. (1983). "Neurometric electroencephalographic characteristics of senile dementia". En: B. Reisberg (comp.). *Alzheimer's disease*. Free Press. Nueva York.
42. Raichle, M. E. (1993). "The scratchpad of the mind". *Nature* 363: 583-584.
43. Ribary, U., Ioannides, A. A., Singh, K. D., Hasson, R., Bolton, J. P. R., Lado, F., Mogilner, A. y Llinás, R. (1991). "Magnetic field tomography of coherent thalamo-cortical 40-Hz oscillations in humans". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 11037-11041.
44. Roland, P. E. (1993). *Brain activation*. Wiley-Liss. Nueva York.
45. Rolls, E. T. (1990). "The representation of information in to temporal lobe visual cortical areas of macaques". En: R. Eckmiller (comp.). *Advanced neural computers*. Elsevier, pp. 69-78.
46. Rothschild, M. L. y Hyun, Y. J. (1990). "Predicting memory for components of TV commercials from EEG". *J. Consumer Research*. 16: 472-478.
47. Schneider, W., Noll, D. C. y Cohen, J. D. (1993). "Functional topographic mapping of the cortical ribbon in human vision with conventional MRIs scanners". *Nature* 365: 150-153.
48. Seeman, P., Guan, H. C. y VanTol, H. H. M. (1993), "Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia". *Nature* 365: 441-445.
49. Sergent, J. (1993). "Mapping the musician brain". *Human brain mapping* 1: 20-38.
50. Sergent, J., Macdonald, B. y Suck, E. (1993). "Access to stored biographic information from faces and proper names: a PET study". Presentación 532. 3. *Reunión Anual. XXIII, Society for Neuroscience*. Washington, D. C.
51. Sharif, Z., Gewirtz, G. e Iqbal, N. (1993). "Brain imaging in schizophrenia: a review". *Psychiat. Annals* 23: 123-134.
52. Shulman, R. G., Blamire, A. M., Rohman, D. L. y McCarthy, G. (1993). "Nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy of human brain function". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3127-3133.
53. Stephens, G. L. y Graham, G. (1993). "Voices and selves". En: J. Sadler, O. Wiggins y M. Schwartz (comps.). *Philosophic perspectives on psychiatric diagnostic classification*. Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore.
54. Tallal, P., Galaburda, A. M., Llinás, R. y Von Euler (comps.) (1993). "Temporal information processing in the nervous system". *Ann. NY Acad. Sci.* 282.
55. Thompson, J. M., Baxter, L. R. y Schwartz, J. M. (1992). "Freud, Obsessive-compulsive disorder

and neurobiology”. *Psychoanal. Contemp. Thought*. 15: 483-505.

56. Volkow, N. D., Brodie, J. D. y Gómez-Mont, F. (1985). “Applications of positron emission tomography to psychiatry”. En: M. Reivich (comp.). *Positron emission tomography*. Alan Liss. Nueva York.
57. Volkow, N. D., Wolf, A. P., Van Gelder, P., Brodie, J. D., Overall, J. E., Cancro, R. y Gómez-Mont, F. (1987). “Phenomenological correlates of metabolic activity in schizophrenia”. *Amer J. Psychiat.* 144: 151-158.
58. Volkow, N. D., Gómez-Mont, F., Inamdar, S., Lamella, M., Prichep, L. y John, E. R. (1987), “Multivariate analysis of the electroencephalogram in normal adolescents”. *Biol. Psychiat.* 22: 199-204.
59. Wolkin, A., Jaeger, J., Brodie, J. D., Wolf, A. P., Fowler, J., Rotrosen, J., Gómez-Mont, F. y Cancro, R. (1985). “Persistence of cerebral metabolic abnormalities in schizophrenia as determined by PET”. *Amer. J. Psychiat.* 142: 564-571.
60. Zeki, S. (1993). *A vision of the brain*. Blackwell. Londres.

XX. PSICOFARMACOTERAPIA

Fármacos que alivian la mente

RAMÓN DE LA FUENTE

INTRODUCCIÓN

EL AVANCE más importante que tuvo la psiquiatría en el siglo xx fue la introducción, para su uso en la clínica, de sustancias que, actuando sobre el cerebro, modifican las funciones psíquicas y la conducta en varias direcciones, alterando favorablemente el curso y desenlace de algunas de las enfermedades mentales más comunes.

Hacia el final de la primera mitad del siglo xx, los recursos terapéuticos con los que contaba la medicina en su lucha contra las enfermedades mentales no eran muy impresionantes; se limitaban a un puñado de sustancias con acciones sedantes-hipnóticas y algunos psicoestimulantes que mejoraban solamente de manera temporal y superficial el estado afectivo de los pacientes. Los medios más eficaces en el tratamiento de los pacientes severamente afectados eran el coma insulínico, iniciado por Manfred Sakel (1900-1957) en 1933; las terapias convulsivas, introducidas ese mismo año por Ladislaus Joseph von Meduna (1896-1964); la lobotomía prefrontal, iniciada por Egas Moniz (1874-1955) en 1936, y otras técnicas quirúrgicas derivadas de ella, así como la terapia de electrochoque introducida por Ugo Cerletti (1877-1963) en 1938. Todos estos recursos tenían notorias limitaciones, de tal manera que sólo la terapia electroconvulsiva conserva un lugar significativo en la terapéutica psiquiátrica.

Tal era el estado del arte cuando, en 1952, se inauguró una nueva época con la introducción, para su uso en la clínica, de nuevos fármacos con efectos antipsicóticos peculiares: la reserpina y la clorpromacina (24, 95), cuyo uso creció en popularidad en el lapso de unos pocos meses. En los años siguientes el avance continuó con la introducción de otras dos sustancias, ahora con acción correctiva sobre el afecto depresivo: la iproniacida y la imipramina (55, 60). Siguieron después algunas adiciones a este arsenal terapéutico psiquiátrico: las sales de litio, usadas en el control de la manía aguda y después en su prevención (83); y el clorodiacepóxido (75), sintetizado en 1955, que sería el primer miembro de una familia de nuevos fármacos ansiolíticos: las benzodiacepinas. Subsecuentemente, otros fármacos se han agregado a cada uno de estos grupos. Algunos de ellos se consideran atípicos en tanto que tienen la misma acción primaria que los típicos o tradicionales

pero con un perfil farmacológico distinto de estos últimos (42).

Con el transcurso del tiempo, las drogas psicoactivas han mostrado sus virtudes y también sus limitaciones. Entre estas últimas se encuentran los daños iatrogénicos, en ocasiones severos (por ejemplo, la hepatotoxicidad de la iproniacida o la hipotensión severa que produce la reserpina), así como la existencia de pacientes refractarios a ellas. La apreciación, tanto de las notables cualidades terapéuticas como de los aspectos indeseables de los fármacos originales, estimuló la búsqueda de análogos y derivados químicos más potentes y específicos. En este proceso los avances han sido considerables y la terapéutica psiquiátrica se ha enriquecido en un grado no anticipado, haciendo posible el manejo más efectivo de pacientes agudos y de otros crónicos que vegetaban sin esperanza.

Las diversas sustancias psicoterapéuticas se agrupan hoy en día, de acuerdo con sus acciones clínicas, en: antipsicóticos o neurolépticos, antidepresivos, tranquilizantes, normotímicos (por ejemplo, el litio) y otras (cuadro xx.1). Estos fármacos ejercen sus acciones terapéuticas, con mayor o menor grado de selectividad, sobre los síntomas y signos que caracterizan a las enfermedades y síndromes psiquiátricos tradicionalmente reconocidos, tales como la esquizofrenia, la depresión mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo y la enfermedad bipolar, entre otros.

Las investigaciones subsecuentes en el campo de la farmacología básica han avanzado en dos direcciones: la primera de ellas, impulsando el conocimiento de los mecanismos moleculares de las funciones nerviosas mediante la comprensión de las acciones de las drogas en cuestión, y la segunda, por el diseño de agentes terapéuticos más potentes, más selectivos y menos tóxicos.

Es útil mencionar las estrategias seguidas, en el pasado reciente, para la producción de nuevos agentes psicoterapéuticos, o la utilización exitosa de los ya existentes, en nuevas combinaciones que producen efectos distintos a aquellos para los que habían sido diseñados originalmente. La primera de estas estrategias ha sido la modificación estructural de una molécula madre cuya efectividad ya fue comprobada. Éste es el caso del grupo de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (MAO), los neurolépticos y las benzodiacepinas. Una segunda estrategia menos frecuente que la anterior es el diseño y síntesis de nuevas moléculas. Como ejemplos pueden citarse fármacos como el haloperidol, la clozapina, la fluoxetina y la sertralina, entre otros (42, 50, 58, 88, 94). Una tercera estrategia recurre al ensayo de fármacos originalmente dirigidos hacia el

tratamiento de algunas entidades nosológicas que han probado ser útiles en otras no consideradas inicialmente, como es el caso del uso del antiepiléptico carbamacepina en la manía (74), la fenelcina y la imipramina en los ataques de pánico (84), la imipramina en la enuresis (72), la clorimipramina en el trastorno obsesivo-compulsivo (93) y el metilfenidato en el síndrome hiperquinético de los niños (71). Una cuarta estrategia ha sido la combinación de fármacos, por ejemplo: una benzodiacepina y un neuroléptico, para reducir la dosis de este último, como en el caso del clonazepam con el haloperidol para lograr la “tranquilización rápida” de pacientes agudos agitados (3).

CUADRO XX.1

ALGUNOS MEDICAMENTOS USADOS EN PSIQUIATRÍA		
ANTIDEPRESIVOS	ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS	ANTIPSICÓTICOS
1. Tricíclicos y tetracíclicos Clorimipramina Maprotilina Desipramina Doxepina Imipramina Amitriptilina	1. Benzodiacepínicos <i>vida corta</i> Oxacepam Triazolam <i>vida intermedia</i> Loracepam Bromacepam Alprazolam <i>vida larga</i> Clorodiazepóxido Clonacepam Diacepam	1. Fenotiacinas (Alifáticas) Cloropromacina Levomepromacina (Piperidínicas) Tioridacina Pipotiacina (Piperacínicas) Trifluoperacina Flufenacina Perfenacina
2. Inhibidores de la monoaminooxidasa Moclobemida Isocarboxasida Fenelzina	2. Azapironas Buspirona	2. Butirofenonas Haloperidol
3. Inhibidores de la recaptura de serotonina Fluoxetina Paraxetina	OTROS Carbonato de litio Metilfenidato Trisulfiram	3. Benzamidas Sulpiride
4. Atípicos Trazadona Mianserina		4. Benzisoxasol Risperidona
		5. Dibenzodiacepinas Clozapina

Otro de los avances importantes en la terapéutica ha sido la modificación de la forma y ruta de administración de ciertos fármacos. Tal es el caso, por ejemplo, de las preparaciones de depósito (44), que permiten la liberación lenta de una droga inyectada por vía intramuscular; los parches transdérmicos y los dispositivos de bombeo injertados bajo la piel.

Un hecho que no debe perderse de vista cuando se considera la respuesta terapéutica a un fármaco es que, dentro de ciertos límites, cada paciente absorbe, metaboliza y excreta un mismo fármaco a tasas diferentes y que los

niveles terapéuticos no necesariamente reflejan las dosis administradas. De ahí que la acción terapéutica de un fármaco deba estimarse más que por su concentración y la de sus catabolitos en el plasma, por la disminución de la sintomatología y por los efectos colaterales. Si un enfermo no presenta efectos colaterales ni terapéuticos es probable que la dosis sea insuficiente. Nunca debe olvidarse que hay enfermos refractarios a cualquier fármaco.

NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES

Todos los fármacos psicoactivos actúan, de alguna manera, sobre diferentes aspectos de los mecanismos que subyacen la transmisión de señales entre neuronas, desde la síntesis, almacenamiento y liberación de neurotransmisores en las terminales presinápticas, hasta su acción en las moléculas receptoras que se encuentran en la membrana de las neuronas postsinápticas, como se vio en los capítulos IV y VI de esta obra. De hecho, muchos de estos mecanismos del funcionamiento neuronal se han descubierto al investigar el modo de acción de un determinado fármaco. El número de neurotransmisores y de receptores específicos, con sus subtipos respectivos, crece cada año gracias al desarrollo y a la aplicación de la biología molecular y de las técnicas electrofisiológicas modernas. Más aún, hoy sabemos que algunos neurotransmisores ejercen acciones en el interior de la célula postsináptica que modifican el genoma. La neurobiología molecular está en plena efervescencia y nos ha enseñado que el sistema nervioso es formidablemente más complejo de lo que nos imaginábamos hace sólo unos cuantos años.

Hacia los años setenta, los neurotransmisores conocidos eran la acetilcolina, algunas aminas biogénicas como la adrenalina y la noradrenalina, la serotonina y la dopamina, algunos aminoácidos como el GABA, la glicina y un péptido (la sustancia P). De ese entonces al momento actual se conocen mucho más de 100 tipos de neurotransmisores y neuromoduladores y otros tantos receptores con sus respectivos subtipos. La identificación inesperada de receptores a opiáceos endógenos —encefalinas y endorfinas— (66) abrió el camino al estudio de los neuropéptidos, que constituyen hoy por hoy una nueva clase de neurotransmisores y neuromoduladores (87). En años subsecuentes, las técnicas inmunohistoquímicas y las de biología molecular (por ejemplo, hibridación *in situ*) han permitido determinar la distribución espacial de la mayoría de los neuropéptidos, neurotransmisores y receptores en varias vías y núcleos neuronales. En principio, cada uno de estos avances constituye un objeto promisorio para el diseño de nuevas drogas que actúen selectivamente en el cerebro.

ESTADO ACTUAL DE LA FISIOPATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS MÁS FRECUENTES

Trastornos afectivos: depresión

La frecuencia de la depresión en la patología humana y sus consecuencias individuales, familiares y sociales no han sido suficientemente reconocidas. Sus síntomas y signos característicos pueden presentarse en forma aguda, episódica o recurrente, aislados o como parte de otros estados patológicos. El 50% de las personas que acuden a nuestros servicios clínicos sufren algún tipo de depresión. Se ha estimado que de 3 a 4% de la población mundial sufre depresión. Más aún, las estadísticas muestran que más de 50% de los suicidas tenían antecedentes de depresión; que 15% de los enfermos deprimidos terminan suicidándose y que en un momento dado hay en el mundo 100 millones de personas deprimidas (16).

Lo que es nuclear en todas las formas de depresión: bipolar (forma que debe su nombre a la alternancia con episodios de exaltación eufórica o manía), monopolar, reactiva, etc., es el abatimiento persistente del humor. Cuando el cuadro depresivo se hace severo hay manifestaciones del mismo en las esferas somática y cognitiva. Las primeras incluyen trastornos del apetito, que pueden resultar en pérdida o ganancia del peso corporal; trastornos del sueño (insomnio o hipersomnias); trastornos psicomotores (hiperquinesia o bradiquinesia); fatiga y pérdida de energía. Entre las alteraciones en la esfera cognitiva, el cuadro clínico incluye trastornos de la atención (por ejemplo, pérdida de la capacidad de concentración), apatía y pérdida de interés hacia toda actividad, sentimientos de autodevaluación personal y frecuentemente un componente de angustia severa y síntomas tales como temores irracionales, hipocondriasis, pensamientos obsesivos e ideación suicida, entre los principales.

Los enfermos depresivos tienden a atribuir su estado a adversidades de la vida o a sucesos que frecuentemente sólo son coincidentes o consecuentes. Las depresiones son esencialmente estados inmotivados o insuficientemente motivados. Es característico que la depresión de uno de los miembros de una familia afecte a quienes conviven con él, y es común que la depresión derive en problemas conyugales, alcoholismo, drogadicción y propensión a sufrir accidentes. Un aspecto esencial en el diagnóstico de la depresión es que ésta puede estar enmascarada por síntomas mentales o corporales, que oscurecen el cuadro depresivo y dificultan la identificación del mismo. Por ejemplo, síntomas como el dolor o el insomnio, entre otros, pueden dominar la situación, haciendo difícil el diagnóstico del cuadro depresivo.

Genética de los trastornos afectivos

Pocas teorías biológicas contemporáneas han causado tantos y tan acalorados debates como la noción de que la conducta humana en general y las enfermedades mentales en particular tengan una base genética. El tema se caracteriza tanto por su actual efervescencia como por estar plagado de controversias (véanse caps. VIII y IX). Sin embargo, no cabe duda de que las técnicas con que cuentan actualmente la genética y la biología molecular permitirán llegar, en un futuro no lejano, a soluciones certeras de este importante problema. La búsqueda de genes asociados con las enfermedades mentales continúa actualmente impulsada por uno de los proyectos más ambiciosos en la historia de la investigación biológica: el genoma humano. Las investigaciones iniciales parecían mostrar la existencia de genes específicos asociados con la esquizofrenia y con los trastornos afectivos. A estas generalizaciones en la interpretación de los primeros resultados, fundadas más en el entusiasmo que en los hechos, han seguido la cautela y los estudios mejor controlados. Muchos de los hallazgos iniciales no han podido reproducirse. Hoy puede decirse que hasta el momento no ha sido posible identificar inequívocamente ningún gen específico y único asociado con la etiología de la esquizofrenia, con la de los trastornos afectivos, o con la de los trastornos de ansiedad, y sin embargo sabemos que estas enfermedades tienen un componente genético innegable. Evidentemente la etiología de estos padecimientos comprende tanto elementos genéticos como otros que no lo son. La evidencia nos orienta a pensar en factores multigénicos dentro de los primeros elementos.

Los estudios de genética clásica realizados en gemelos muestran claramente la existencia de un componente genético asociado a los trastornos afectivos (16). Específicamente los gemelos idénticos expresan los trastornos afectivos con una frecuencia significativamente mayor que los gemelos fraternos (30, 62) (véase cap. IX). Por ejemplo, el gemelo idéntico de un individuo con trastorno bipolar tiene una probabilidad tres veces mayor de expresar la enfermedad, comparado con un gemelo fraterno (30) (fig. xx. 1).

La heredabilidad de los trastornos afectivos parece estar relacionada con la severidad de la enfermedad. Dentro de los trastornos afectivos, la enfermedad bipolar es la que tiene el componente genético más importante, seguido de la depresión unipolar recurrente, la cual se hereda con mayor frecuencia que la episódica. De igual modo, la depresión mayor, de inicio temprano, es más heredable que sus otras variedades. Los estudios genéticos realizados tanto en familias como en gemelos sugieren la existencia de un nexo genético entre la

depresión y el trastorno bipolar. Por ejemplo, los parientes en primer grado de una persona con trastorno bipolar tienen un riesgo significativamente mayor que la población general de desarrollar cualquier trastorno afectivo (30). Sin embargo, el traslape genético entre depresión mayor y enfermedad bipolar no es absoluto. Por ejemplo, mientras que la probabilidad de sufrir depresión mayor aumenta entre los parientes de un individuo con trastorno bipolar, lo opuesto no es verdad, es decir, los parientes de un individuo con depresión mayor no tienen un alto riesgo de desarrollar depresión bipolar (97). Éstos y otros estudios genéticos recientes justifican el deslinde que tradicionalmente se había hecho en la clínica entre dos formas de depresión: la bipolar y la monopolar.

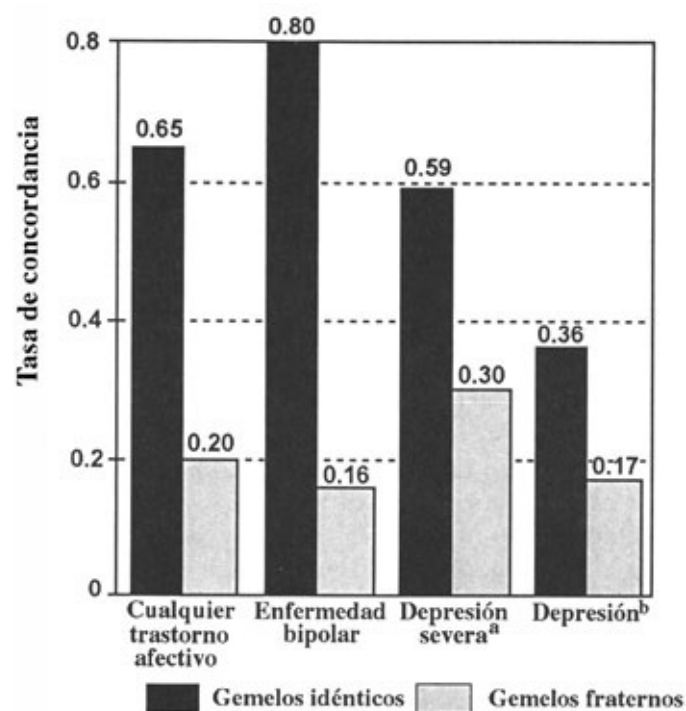


FIGURA XX.1. Trastornos afectivos en gemelos. Los datos provienen de una evaluación de 110 pares de gemelos. Los gemelos idénticos expresaron los trastornos afectivos con mayor frecuencia que los gemelos fraternos. ^aTres o más episodios de depresión. ^bMenos de tres episodios de depresión. (Adaptado de la referencia 12.)

Existen muchos estudios en los que se ha tratado de localizar e identificar a los genes específicos asociados a la etiología de los trastornos afectivos. La mayoría de estas investigaciones se ha enfocado a la búsqueda de estos genes en el cromosoma X (10) y en los cromosomas 6 y 11 (10, 16). Los resultados desafortunadamente son sujeto de gran controversia en la actualidad, por lo que no se cuenta con conclusiones definitivas. El problema es complicado, pues seguramente hay más de un gen afectado y posiblemente existan varios subtipos de depresión que no pueden discriminarse claramente con las

herramientas exclusivas de la clínica. Por ejemplo, dos equipos de investigadores encontraron genes diferentes asociados con la misma enfermedad: el trastorno bipolar. El primero de los estudios se realizó en familias de la comunidad de los Amish, que se considera un grupo ideal para estudios genéticos ya que se trata de familias que emigraron de Europa en el siglo XVIII y cuyos miembros no se casan más que con miembros de su grupo, preservando así una herencia genética relativamente homogénea. En estos estudios se identificó un sitio en el cromosoma 11 como responsable etiológico de la enfermedad bipolar (27). Desafortunadamente estos estudios no pudieron reproducirse en la misma población por otro grupo de investigadores (48). Más aún, otros estudios posteriores mostraron que el marcador del cromosoma 11 no está asociado con la enfermedad bipolar (25, 37). Hay también varios trabajos en los que se ha postulado que otro gen responsable de la enfermedad bipolar se encuentra localizado en el cromosoma X, pero estos estudios también han sido cuestionados (36).

Un fenómeno que requiere de explicación es el aumento en la prevalencia de depresión en cada nuevo grupo de edad (56). Esta tendencia se observa en varios países y fue identificada por primera vez en un estudio epidemiológico realizado en Suecia. A este fenómeno se añaden las cifras crecientes de suicidio de jóvenes de 15 a 19 años de edad. Estas cifras fueron 10 veces más elevadas en los nacidos en la década de los cincuenta que en los nacidos en la de los treinta. Las tasas de depresión, manía y suicidio continúan elevándose. El hecho está establecido pero su explicación sigue pendiente.

Medicamentos antidepresivos

Los mayores logros de la psicofarmacología se han dado en el tratamiento y la prevención de los estados depresivos. La historia de los antidepresivos se inició con la observación de que la reserpina, un alcaloide extraído de la raíz de *Rawolfia serpentina*, planta trepadora originaria de la India, usada en medicina tradicional hindú para tratar la hipertensión arterial, producía depresión severa en algunos pacientes (52). Más tarde se descubrió que la reserpina vacía los depósitos vesiculares de monoaminas (norepinefrina, epinefrina, dopamina y serotonina) en las terminales sinápticas que las contienen, debido a que inhibe la recaptura de estos neurotransmisores por las vesículas sinápticas, de tal manera que las monoaminas se acumulan en el interior de la terminal, en el espacio extravesicular, donde son destruidas por la enzima monoaminoxidasa (MAO), como se vio en el capítulo IV. Esta observación llevó a pensar que la depresión se debía a una falta de monoaminas en las sinapsis correspondientes. Aunque muy simplista, esta hipótesis inicial determinó la introducción, en la década de los cincuenta, de

sustancias que actúan elevando en las sinapsis correspondientes la concentración de monoaminas, ya sea inhibiendo su destrucción enzimática en el espacio intersináptico, como lo hacen los inhibidores de la MAO, o impidiendo su recaptura en las terminales sinápticas, como lo hacen los tricíclicos. El efecto neto de ambos tipos de fármacos es aumentar la actividad de los neurotransmisores monoaminérgicos en las sinapsis correspondientes. Todos los antidepresivos, cualesquiera que sea su naturaleza química, actúan a nivel de las sinapsis monoaminérgicas, con diferente potencia y selectividad hacia las distintas monoaminas.

Fisiopatología de la depresión

Schildkraut (79), del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, propuso en 1965 que la depresión se asocia con una reducción en la disponibilidad de catecolaminas, principalmente de norepinefrina, y que la manía se relaciona con un aumento de ésta. Esta hipótesis parcialmente correcta fue, no obstante, el detonante de investigaciones subsecuentes que han arrojado frutos en nuestra comprensión de la biología de la depresión. En Europa, varios grupos de investigadores proporcionaron evidencias de que la deficiencia de otra monoamina, la serotonina, también desempeñaba un papel central en la etiopatogenia de la depresión. Esta hipótesis cobró importancia inusitada con las observaciones de Asberg y colaboradores (7), que mostraron que los pacientes deprimidos con niveles bajos de ácido 5-hidroxiindolacético, el principal metabolito de la serotonina (véase cap. IV), están sujetos a un riesgo mayor de suicidio por medios violentos. La hipótesis que sostiene que una deficiencia en la transmisión sináptica serotoninérgica es uno de los factores subyacentes a la depresión ha recibido un gran apoyo con la introducción de sustancias que inhiben la recaptura de serotonina, aumentando su disponibilidad en el espacio intersináptico. Entre estos fármacos se encuentran la fluoxetina (PROZAC), la paroxetina, la sertralina y la fluvoxamina. Como se verá más adelante, estas sustancias tienen efectos antidepresivos muy bien documentados en la experiencia clínica. Es importante mencionar que también se ha demostrado que la terapia electroconvulsiva, un método efectivo en el tratamiento de la depresión, comparte varios de los mecanismos de acción con los antidepresivos (64).

Ventajas, desventajas y modo de acción de los fármacos antidepresivos

De acuerdo con su mecanismo de acción, los fármacos antidepresivos pueden clasificarse en cuatro grupos (cuadro XX.1): 1) compuestos tricíclicos y tetracíclicos; 2) inhibidores de la MAO; 3) inhibidores de la recaptura de serotonina, y 4) atípicos.

Los antidepresivos tricíclicos y los tetracíclicos bloquean la recaptura de serotonina y de norepinefrina, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en el espacio intersináptico, prolongando así su acción sobre sus receptores correspondientes. Sin embargo, éste no puede ser su único mecanismo de acción terapéutico dado que el efecto inhibitor sobre la recaptura de monoaminas se ejerce de inmediato, mientras que los efectos antidepresivos se hacen evidentes de 7 a 14 días después de iniciado el tratamiento. Esto sugiere que dichos fármacos también actúan sobre la sensibilidad de sus receptores específicos y sobre las cascadas metabólicas operadas por segundos mensajeros, por ejemplo adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico), en el interior de la neurona postsináptica.

La restauración del humor y la restitución del modo normal de sentir, pensar y actuar, superan con creces algunos de los efectos indeseables de los tricíclicos tales como sus acciones hipotensoras, anticolinérgicas y cardiotoxicas. Se reconoce que, en dosis equivalentes, todos los tricíclicos actualmente en uso son efectivos y difieren entre sí, principalmente por sus efectos adversos. Sin embargo, se ha encontrado que pequeñas diferencias en la estructura molecular de estos compuestos se traducen a su vez en diferencias en su efectividad terapéutica en casos individuales.

Los inhibidores de la MAO aumentan las concentraciones de serotonina, norepinefrina y, en menor grado, de dopamina en el cerebro, bloqueando la degradación de estos neurotransmisores por la enzima MAO. Existen dos isoenzimas de la MAO, la MAO-A y la MAO-B. En el SNC, la MAO-A se encuentra presente en neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas, mientras que la MAO-B se localiza en neuronas serotoninérgicas. Los principales sustratos para la MAO-A son la adrenalina, la noradrenalina y la serotonina; mientras que para la MAO-B son la feniletilamina, la feniletanolamina, la tiramina y la benzilamina. Como en el caso de los tricíclicos, la acción terapéutica de los inhibidores de la MAO se debe a mecanismos secundarios a la inhibición de esta enzima. Después de varias semanas de tratamiento, los inhibidores de la MAO producen una reducción en el número de receptores adrenérgicos y serotoninérgicos. Estos cambios son análogos a los producidos por los tricíclicos. Los inhibidores de la MAO pueden ser reversibles (por ejemplo, la moclobemida y la brofaromina) o irreversibles (por ejemplo, la fenelzina, la isocarboxasida, la tranilciclopromina o el deprenil). También pueden dividirse los inhibidores de la MAO en derivados de la hidrazina (por ejemplo, fenelzina e isocarboxasida) o no derivados de la hidrazida, como la moclobemida. Como casi todos los medicamentos, los inhibidores de la MAO tienen efectos

colaterales, algunos de los cuales suelen ser más severos que los de otros antidepresivos. Estos efectos indeseables incluyen mareos, sequedad de boca, constipación y edemas. Poco después de su introducción en la clínica se reportaron casos de cefaleas severas, secundarias a hipertensión cerebrovascular grave. Estos cuadros clínicos se deben a que cuando los inhibidores de la MAO permanecen en el organismo sin metabolizarse, potencian de modo peligroso la acción de ciertas aminas simpaticomiméticas como la tiramina. Esta sustancia, que tiene una acción hipertensora, se encuentra en muchos alimentos y es normalmente destruida por la MAO, por lo que la inhibición de estas enzimas resulta en un aumento en los niveles circulantes de tiramina en el plasma. Un aumento en la concentración de esta amina en el plasma puede producir hipertensión, cefalea, palpitaciones, náusea, vómitos y sudoración profusa. Los alimentos que en combinación con inhibidores de la MAO potencian estos efectos tiraminérgicos incluyen ciertos quesos fermentados, algunas carnes frías, habas, productos fermentados y algunos vinos. Por ello es necesario controlar el régimen alimenticio del deprimido tratado con inhibidores de la MAO. Existen nuevos inhibidores de la MAO (por ejemplo, la moclobemida) que son menos tóxicos y que no tienen los efectos tiramínicos de sus predecesores. Sin embargo, no hay datos de que la eficacia terapéutica de estos nuevos fármacos sea comparable a la de los inhibidores clásicos de la MAO, aún en uso, tales como la fenelcina, la iproniácida y la tranilcipromina.

El tercer grupo de antidepresivos lo forman los inhibidores de la recaptura de serotonina en las terminales sinápticas. La serotonina se sintetiza a partir del triptófano y es almacenada en gránulos secretorios en las terminales presinápticas de las neuronas serotoninérgicas. La despolarización de éstas por impulsos nerviosos produce la liberación de serotonina, que difunde hacia el espacio o hendidura intersináptica y se une a receptores específicos localizados en la membrana de la neurona postsináptica. Entonces se pone en acción un mecanismo de recaptura, de tal manera que las moléculas de serotonina son transportadas de nuevo hacia la neurona presináptica, lo cual permite que vuelvan a ser liberadas o metabolizadas por la MAO. Los nuevos fármacos antidepresivos como la paroxetina, la fluvoxamina, la fluoxetina (PROZAC) y la sertralina inhiben este sistema de transporte y aumentan así la presencia de la serotonina en las sinapsis correspondientes, contrarrestando la deficiencia de la misma, a la cual se atribuye un papel central en la depresión. Comparados con los otros antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina presentan menos efectos colaterales y son mejor tolerados por los pacientes, lo que explica su creciente popularidad.

El cuarto grupo de antidepresivos es el de los llamados atípicos, entre los cuales destacan la mianserina y la trazodona. La mianserina es un compuesto tetracíclico con acción antagonista de receptores alfa-2-adrenérgicos y de receptores a la serotonina (5-HT) tipo 1, 2 y 3. Su eficacia terapéutica es similar a la de los tricíclicos. Su ventaja es que es menos cardiotoxica y menos anticolinérgica que los tricíclicos. El mecanismo de acción de la trazodona es complejo y no está bien entendido. Inhibe la recaptura de serotonina pero también tiene acción de antagonista serotoninérgico. Su metabolito activo, la m-clorofenilpiperazina, tiene acciones agonistas sobre receptores serotoninérgicos. Por ello se le considera como un agonista y antagonista serotoninérgico mixto. No tiene actividad anticolinérgica y bloquea receptores alfa-1-adrenérgicos. Su eficacia terapéutica es similar a los tricíclicos pero con menos efectos colaterales. Su principal virtud es carecer de efectos anticolinérgicos. Sin embargo, tiene una acción sedante que a veces resulta indeseable.

Mención aparte merecen las sales de litio, que comenzaron a usarse en la década de los cincuenta en el manejo de la manía aguda (83) y más tarde como preventivos tanto de la manía como de la depresión. Actualmente, la indicación principal del litio es la profilaxis de los trastornos bipolares, ampliamente corroborada en estudios controlados. Las sales de litio han sido también usadas con éxito como reforzador de los tricíclicos en el tratamiento de la depresión refractaria (65). El litio actúa sobre el sistema de segundos mensajeros de los fosfoinosítidos y en el de la adenilato ciclasa.

Por último, conviene hacer mención de un fármaco usado por mucho tiempo para el control de la epilepsia del lóbulo temporal, la carbamacepina (9), que puede considerarse como un puente farmacológico entre los trastornos afectivos y la epilepsia del lóbulo temporal. Su utilidad como alternativa sobre el litio en el tratamiento de la manía ha sido establecida, si bien su mecanismo de acción en esta condición es desconocido.

Depresión y sistema neuroendócrino

Uno de los avances más significativos relacionados con el conocimiento neurobiológico de la depresión es la participación de sistemas hormonales (77). El cortisol, hormona secretada por la corteza suprarrenal, constituye el principal esteroide circulante asociado con el estrés en los humanos, y de 40 a 60% de los enfermos severamente deprimidos muestran una elevación de cortisol en la sangre, que ha sido interpretada como resultado de la activación prolongada de “un sistema cerebral del estrés”. En efecto, se ha comprobado que el estrés provoca la secreción, por el hipotálamo, de la hormona

liberadora de corticotropina (CTRH), la que a su vez estimula la glándula pituitaria para producir la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que actúa en la corteza de la glándula suprarrenal estimulando la liberación de cortisol. Los cambios en el cortisol plasmático son detectados por receptores a glucocorticoides localizados en el hipotálamo, constituyéndose así un sistema de retroalimentación negativa. Este sistema funciona de tal manera que cuando aumenta excesivamente el cortisol en el plasma se suprime la producción de CTRH. Por el contrario, cuando el cortisol disminuye por debajo de ciertos niveles, se estimula la secreción de CTRH. La elevación del cortisol en los pacientes deprimidos se debe a un aumento en la secreción de CTRH. La hipersecreción de cortisol en los sujetos deprimidos ocurre particularmente durante la noche (fig. XX.2) y no puede inhibirse o suprimirse administrando un potente corticosteroide sintético: la dexametasona. Esta peculiaridad ha sido utilizada como un indicador biológico de la depresión, ya que en individuos sanos la administración de dexametasona suprime la secreción de cortisol.

En algunos casos severos de depresión, particularmente en las depresiones psicóticas, la prueba de supresión de la dexametasona es positiva en 60 a 80% de los pacientes. Desafortunadamente la prueba no es específica. Además de que no todos los pacientes con diagnóstico de depresión muestran una prueba anormal, hay otras entidades nosológicas tales como la enfermedad de Alzheimer, la anorexia, la bulimia y la privación de alcohol, así como otras condiciones tales como el ayuno o la ingestión de cafeína, en las que la prueba resulta positiva, limitando considerablemente su poder diagnóstico.

Las neuronas que producen CTRH en el hipotálamo son reguladas por neuronas que liberan noradrenalina, acetilcolina o GABA, de tal manera que la liberación de CTRH es estimulada por noradrenalina y acetilcolina e inhibida por GABA. Philip Gold y colaboradores (31) han postulado que el sistema noradrenérgico y el de la CTRH se potencian uno al otro. Por las razones expuestas es fácil entender por qué se ha postulado que los centros hipotalámicos secretores de CTRH, el núcleo paraventricular y las neuronas noradrenérgicas formen parte del sistema del estrés (17). Este sistema comienza en un núcleo localizado en el piso del IV ventrículo, el *locus coeruleus*, que en el cerebro es una fuente importante de neuronas productoras de noradrenalina. Este núcleo y el paraventricular del hipotálamo, productor de CTRH, son las principales estaciones del sistema. Hay razones para pensar que la pérdida de regulación del sistema del estrés subyace a la patofisiología de los trastornos del humor.

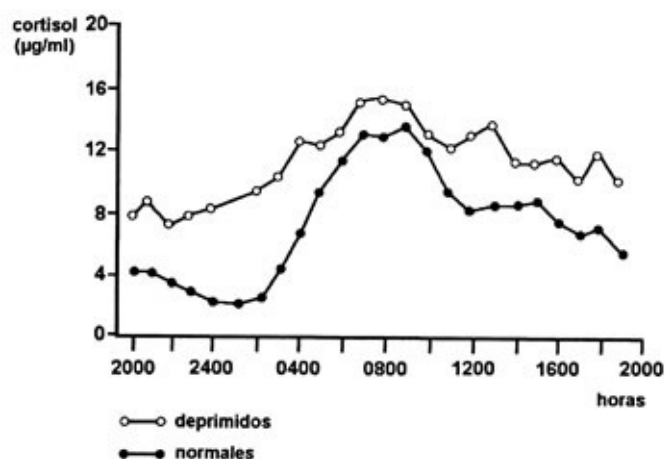


FIGURA XX.2. Hipersecreción de cortisol en pacientes deprimidos. Concentración promedio por hora, de cortisol plasmático, durante un periodo de 24 horas, en siete pacientes con depresión unipolar comparados con 54 sujetos normales. Cada punto representa la concentración promedio de cortisol muestreada cada 60 minutos. (Adaptado de la referencia 76.)

Otros aspectos de la función endocrina que tienen que ver con la depresión son los cambios en los ciclos hormonales, particularmente en la mujer. Se sabe que las alteraciones hormonales que ocurren durante la menstruación, el embarazo, el parto y la menopausia pueden afectar el balance de varios neurotransmisores que determinan el humor y la conducta.

Esquizofrenia

Se trata de un padecimiento que afecta a 1% de la población. Comienza en la juventud, a menudo antes de los 20 años (fig. xx.3), y se caracteriza por cambios notables en la conducta, que incluyen tendencia a la apatía y al aislamiento, alucinaciones, ideas delirantes y desorganización del pensamiento. Un error generalizado ha sido pensar que la esquizofrenia invariablemente tiene un curso descendente que, en ocasiones, conduce a quien la sufre a un estado de deterioro, en muchos casos irreversible. Es cierto que se trata de una enfermedad o, más bien, de un síndrome severo, pero su curso y desenlace son variables. Más de 50% de quienes la sufren se recuperan o mejoran significativamente a través de los años si se les trata en forma adecuada por un periodo prolongado (23).

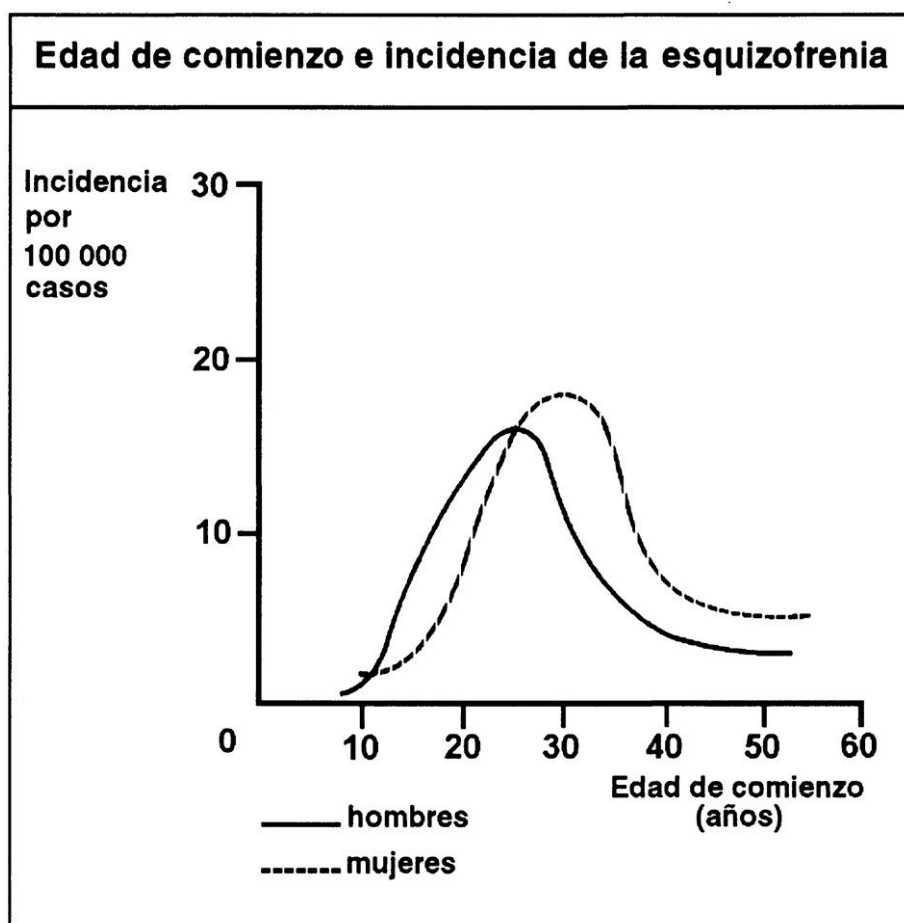


FIGURA XX.3. *Edad de comienzo e incidencia de la esquizofrenia.* (Adaptado de la referencia 76.)

El pesimismo acerca del curso de esta enfermedad se originó con las observaciones de Emil Kraepelin (1856-1926), uno de los pioneros de la psiquiatría, quien la llamó *dementia praecox*, lo que literalmente significa demencia precoz, porque afecta especialmente a los jóvenes. Kraepelin usó el término *demencia* ya que, como muchos de sus contemporáneos, creía que se trataba de un proceso degenerativo del cerebro. La conclusión de que no era más que una enfermedad neurodegenerativa se derivó de observaciones hechas a finales del siglo XIX que se circunscribieron a enfermos aislados. Sabemos que muchas personas afectadas por esta enfermedad no son hospitalizadas, y aquellas que se recuperan no regresan a los nosocomios. Por otro lado, es evidente que los enfermos que permanecen recluidos son los más severamente afectados. Al pesimismo de Kraepelin siguió el optimismo del psiquiatra suizo Eugen Bleuler (1857-1939), quien en 1911 acuñó el término *esquizofrenia* (mente dividida), que reflejaba su concepción de la enfermedad como una condición en la cual la patología primaria es la disociación del pensamiento, las emociones y la conducta.

Es un hecho documentado que el tratamiento con los recursos actuales puede cambiar la vida del esquizofrénico y que el curso y la evolución de la enfermedad dependen tanto del uso adecuado de los fármacos como del apoyo psicológico, familiar y social que se le dé al paciente.

¿Qué sabemos acerca de las causas de la esquizofrenia?

Hoy sabemos que más que una entidad nosológica única, la esquizofrenia es un síndrome clínico que tiene más de una causa aunque legítimamente puede distinguirse de otras enfermedades mentales. Ya desde principios del siglo xx, los estudios genéticos mostraron que la esquizofrenia corre en las familias, lo cual supone la existencia de un *componente genético* en su etiología. Estos estudios (34) han revelado que los parientes en primer grado de un individuo esquizofrénico tienen un riesgo 10 veces mayor, con respecto a la población general, de desarrollar la enfermedad. Más aún, los hijos de padre y madre esquizofrénicos tienen un riesgo de 46.3% de desarrollar la enfermedad, con respecto a la población general. Sin embargo, dado que los hijos comparten no sólo los genes sino también el ambiente, los genetistas han hecho estudios en sujetos adoptados con el objeto de evaluar el peso relativo de la herencia y del ambiente en esta enfermedad. Los resultados son contundentes en tanto que muestran que la esquizofrenia se desarrolla en familias biológicas pero no en adoptivas.

Los estudios en gemelos también han sido reveladores (33), de tal manera que cuando la enfermedad se desarrolla en uno de dos gemelos idénticos, que comparten los mismos genes, el riesgo relativo de que se desarrolle también en el otro es mucho mayor (48%) que en los gemelos fraternos (17%), que comparten solamente la mitad de los genes (fig. xx.4). Sin embargo, cerca de la mitad de los gemelos idénticos de enfermos esquizofrénicos no desarrollan la enfermedad; en cambio, los hijos del gemelo sano tienen un riesgo mayor de expresarla. Estas correlaciones implican que el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta con la similitud genética, pero aun con una identidad genética perfecta no se tiene una correspondencia completa, lo cual sugiere que además de los factores genéticos debe haber otros. Hoy se piensa que es la interacción de los genes con el ambiente lo que empuja a personas susceptibles a rebasar el umbral y expresar la enfermedad. Parece ser que factores genéticos y ambientales prenatales y posnatales operan conjuntamente en la etiología de este trastorno polimorfo.

Genes compartidos

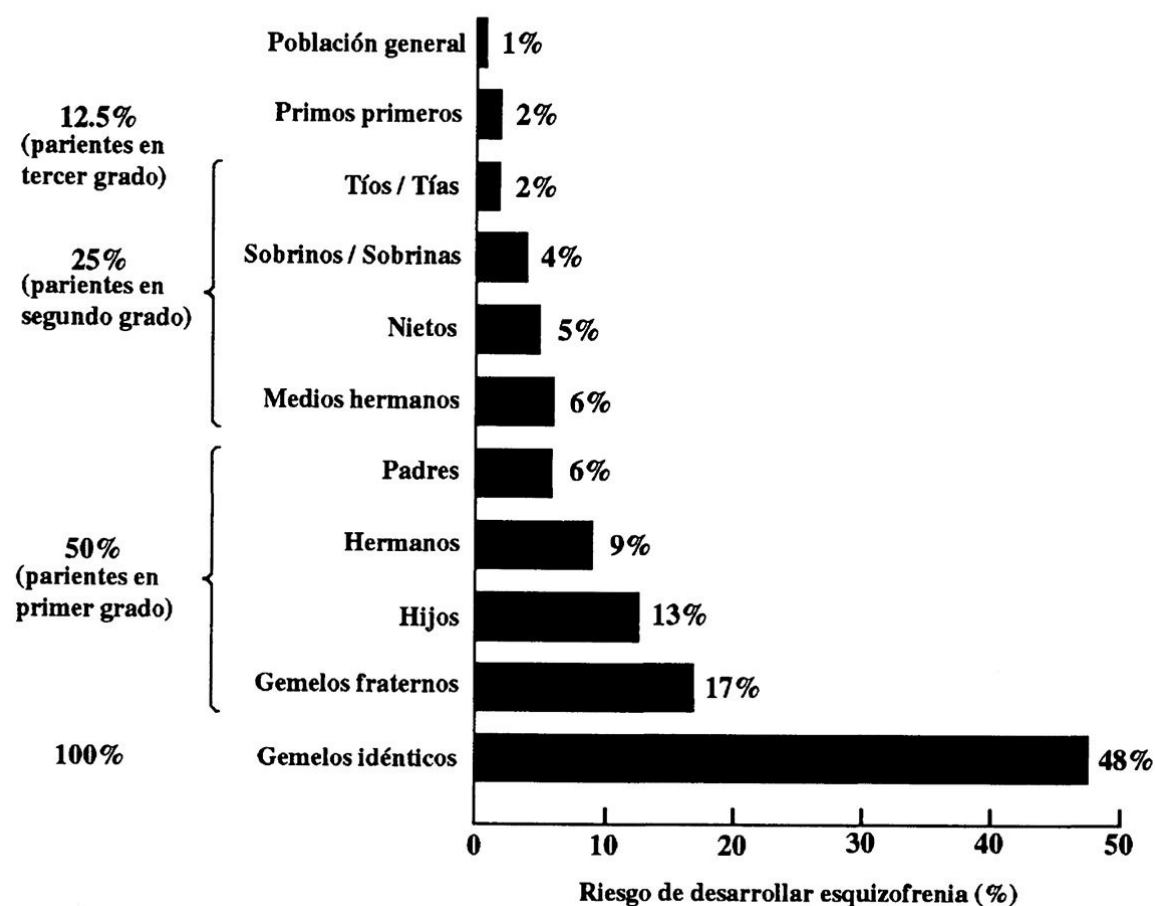


FIGURA XX.4. El riesgo de desarrollar esquizofrenia está correlacionado con el grado de parentesco que se tenga con una persona que sufra la enfermedad. (Adaptado de la referencia 34.)

En cuanto a los genes implicados en la esquizofrenia, el problema es tan complejo y sus resultados tan contradictorios e inciertos como los son para el caso de los trastornos del afecto (véase cap. IX). Las primeras investigaciones estuvieron enfocadas hacia la búsqueda del gen causante de la esquizofrenia en el cromosoma 5. La búsqueda de este *locus* genético se estimuló a consecuencia de un estudio en el que se encontró que un sobrino y su tío, ambos esquizofrénicos, tenían una copia extra de una parte del cromosoma 5 en su genoma (11). El ligamiento genético fue pronto corroborado en otro estudio realizado en familias británicas e islandesas (85). Desafortunadamente, un estudio simultáneo realizado en pacientes suecos llegó a la conclusión de que no había tal ligamiento al cromosoma 5 (49). Estudios subsecuentes han comprobado esta última conclusión (35, 45, 63, 68). Otros estudios han intentado la búsqueda del o los genes ligados a la esquizofrenia en el cromosoma 6, sin resultados convincentes. Sin embargo, estudios preliminares de ligamiento parecen apuntar ahora hacia regiones terminales de los cromosomas X y Y, como los sitios donde puede haber

anomalías del genoma en este padecimiento (20).

Además de los componentes genéticos, en los últimos años se ha descrito una serie de anomalías estructurales y funcionales en el cerebro de los esquizofrénicos (4, 19). Las alteraciones anatómicas más importantes se encuentran en la corteza prefrontal y en la temporal, así como en varias zonas del sistema límbico, notablemente el hipocampo y la corteza del cíngulo (*vide infra*). Tanto las nuevas técnicas de imágenes (véanse caps. II y XIX) como el análisis *post mortem* han mostrado consistentemente un ensanchamiento de los ventrículos cerebrales (81, 90), indicativo de una disminución de la sustancia cerebral en los esquizofrénicos (fig. XX.5).

Estudios más recientes con imágenes de resonancia magnética cuantitativa revelan que los esquizofrénicos tienen menos tejido cerebral y más líquido cefalorraquídeo que los sujetos normales (5). La disminución en el volumen tisular de los pacientes es debida, en gran parte, a una disminución considerable en el volumen del tálamo, la compuerta sensorial del cerebro que media procesos de atención y de procesamiento de información determinantes de la conciencia. Las anomalías estructurales se localizan principalmente en los núcleos talámicos laterales y en los dorsomediales. Estos últimos son de gran interés ya que tienen proyecciones hacia la corteza prefrontal, mientras que los laterales las tienen hacia la corteza de asociación temporal. El tálamo recibe la información que llega a través del sistema reticular activador, implicado en la atención, así como de estructuras implicadas en las emociones y en la memoria, como la amígdala. También está interconectado con todas las áreas corticales de asociación de las diferentes modalidades sensoriales. Nancy Andreasen y sus colaboradores han postulado que las anormalidades talámicas podrían explicar los síntomas de la esquizofrenia, los cuales resultarían de anormalidades en el filtrado y procesamiento de la información aferente y de la atención. Más aún, el tálamo, como se vio en el capítulo III, es un órgano que genera imágenes de la realidad en respuesta a estímulos sensoriales o sin ellos, como ocurre durante las ensoñaciones o durante las alucinaciones, que son procesos en los que se generan imágenes perceptuales en ausencia de estímulos externos (59). Recientemente David Silbersweig y colaboradores (86), utilizando métodos de tomografía por emisión de positrones, han estudiado pacientes esquizofrénicos en el momento en que sufrían alucinaciones auditivas, y demostraron que las áreas que se “encienden” durante estas alucinaciones incluyen núcleos subcorticales (tálamo y estriado), estructuras límbicas (especialmente el hipocampo) y regiones paralímbicas (corteza parahipocámpica y del cíngulo, así como corteza orbitofrontal), demostrando así la base biológica de los procesos

alucinatorios.

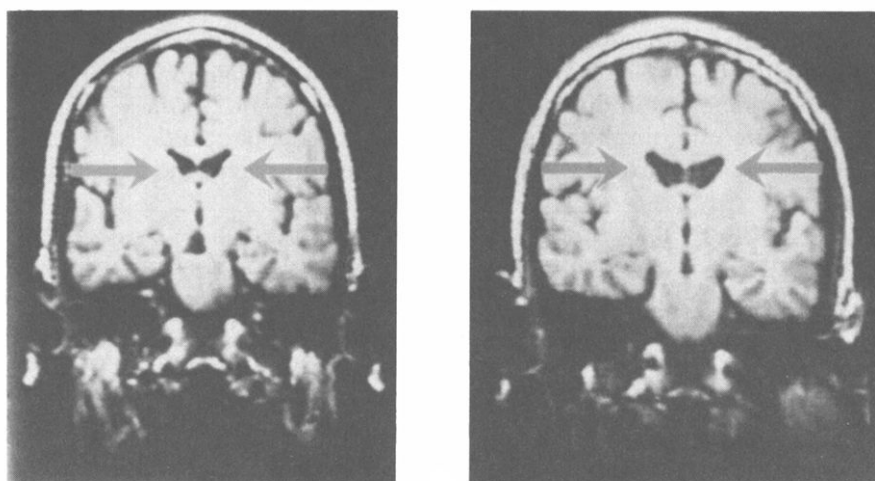


FIGURA XX.5. Imágenes de resonancia magnética del cerebro de un par de gemelos idénticos, uno de los cuales (imagen derecha) era esquizofrénico. Nótese el ensachamiento de los ventrículos en el gemelo esquizofrénico, comparado con el normal (imagen izquierda), indicando pérdida de tejido cerebral. (Adaptado de la referencia 90.)

Desde el punto de vista microscópico y consistente con los datos macroscópicos mencionados, en el lóbulo de la ínsula, en la corteza entorrinal, en la corteza prefrontal (neuronas de la capa 6) y en la del cíngulo (neuronas de la capa 5), en el cerebro de los esquizofrénicos hay una disminución significativa del número de neuronas con respecto a los cerebros de individuos normales. Por ejemplo, se encuentra un 20% menos de neuronas en el hipocampo anterior y en la corteza entorrinal de los esquizofrénicos con respecto a los cerebros de sujetos normales. Además, se han identificado alteraciones en la citoarquitectura, particularmente en la corteza entorrinal, en el hipocampo y en el lóbulo de la ínsula (14, 15, 76). Un dato histopatológico negativo, pero de gran relevancia, es la ausencia de zonas de gliosis en el cerebro de los esquizofrénicos, lo cual confirma que la enfermedad no es un proceso neurodegenerativo. Las anomalías citoarquitectónicas y la falta de gliosis en estructuras límbicas, así como las alteraciones en la simetría cerebral, todas las cuales son irreversibles pero no progresivas, sugieren la posibilidad de que se trate de una enfermedad del desarrollo prenatal del cerebro, más que de un proceso neurodegenerativo progresivo, que se expresa años después del nacimiento debido a las demandas funcionales propias de la edad a la que florece clínicamente (6, 15). Parece ser que los procesos de migración neuronal y apoptosis que ocurren durante el desarrollo del cerebro *in utero* (véase cap. v), que son determinantes del patrón de conexiones en los circuitos neuronales, están alterados en el cerebro de los esquizofrénicos (1, 2, 14).

Otro hecho establecido es que las personas enfermas de esquizofrenia presentan un déficit en el flujo sanguíneo en la región prefrontal, indicativo de una disminución en la actividad funcional de esta área cognitiva del cerebro (54, 86). Esta región cerebral guía la conducta por medio de representaciones mentales de estímulos y está implicada en el procesamiento de datos del mundo externo. Una de las funciones mentales que se alteran cuando existe daño en la corteza prefrontal es la “memoria operante”, una especie de memoria flotante que permite al sujeto mantener en mente de manera simultánea varias piezas de información, lo cual es una operación necesaria para procesar tal información y para el pensamiento. Se cree que los trastornos de la memoria operante explican algunos de los síntomas de la esquizofrenia, como las alteraciones en la atención y el pensamiento desarticulado (69, 73). Otras investigaciones han relacionado los trastornos de la memoria operante con áreas específicas de la corteza prefrontal. Los estudios con TEP muestran que estas áreas funcionan anormalmente cuando a los pacientes esquizofrénicos se les hacen diversas pruebas de memoria (73). La corteza prefrontal tiene una gran cantidad de fibras aferentes cuyas terminales liberan dopamina, uno de los transmisores clave implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia. Hoy se sabe que la clozapina, que como veremos es un fármaco que alivia la enfermedad, aumenta la liberación de dopamina de las fibras que terminan en la corteza prefrontal.

Finalmente, también se han encontrado anormalidades fisiológicas en la corteza del cíngulo (6, 26), que es una región que se activa en una serie de tareas cognitivas tales como la memoria de reconocimiento de palabras, la memoria de reconocimiento de caras, la memoria episódica y el recuerdo de historias. Dolan y colaboradores (26) hicieron una prueba de fluidez verbal y de estimulación química con apomorfina, un agonista dopaminérgico, en pacientes esquizofrénicos y en sujetos normales. Los individuos normales, a diferencia de los esquizofrénicos, mostraron activación de un circuito existente entre el área prefrontal, el tálamo y la corteza del cíngulo durante la ejecución de la prueba. La región más afectada en los esquizofrénicos fue la parte anterior del cíngulo, que no se activó durante la prueba; sin embargo, esta falla en la activación pudo revertirse con apomorfina.

La dopamina no sólo está implicada en la cognición, sino también en el control del movimiento. Un ejemplo de la degeneración de neuronas cerebrales que usan dopamina se da en la enfermedad de Parkinson, cuyos síntomas pueden ser contrarrestados mediante L-dopa, una molécula precursora de la dopamina que tiene la capacidad de pasar a través de la barrera hematoencefálica y a partir de la cual el cerebro puede formar

dopamina (57). Se ha propuesto la hipótesis de que un aumento relativo de la dopamina en la corteza cerebral puede constituir la base bioquímica de la esquizofrenia (82). En favor de esta línea de pensamiento está el hecho de que sobre el sistema dopaminérgico ejercen su acción primaria los fármacos antipsicóticos derivados de las fenotiacinas y las butirofenonas, que son antagonistas dopaminérgicos de receptores D_2 (*vide infra*). Estos fármacos aminoran las alucinaciones y los delirios de los enfermos, normalizan el pensamiento desorganizado y el afecto inapropiado, es decir, los síntomas positivos de la esquizofrenia, que son los más evidentes en los episodios agudos. Sin embargo, dichos fármacos no son tan efectivos para aminorar el autismo, la abulia, la lentitud y el déficit del pensamiento, que son los síntomas “negativos” más aparentes en los intervalos entre los episodios agudos. Desafortunadamente, los fármacos antipsicóticos pueden tener varios efectos colaterales indeseables tales como movimientos anormales, trastornos del tono muscular, amenorrea y galactorrea, sedación y otros efectos autonómicos (28).

En la década de los ochenta, los efectos de la dopamina se atribuían a la activación de dos tipos de receptores en las membranas neuronales, D_1 y D_2 , con efectos opuestos sobre la adenilato ciclasa. A partir de 1988, con la aplicación de técnicas de biología molecular se descubrieron tres tipos más, los D_3 , D_4 y D_5 , cuyas características farmacológicas y fisiológicas se examinaron en el capítulo iv. Relativamente nuevos fármacos antipsicóticos, como la clozapina, tienen una alta afinidad por los receptores D_4 , en los que tienen, un efecto bloqueante, a diferencia de los neurolépticos clásicos, que bloquean con mayor afinidad los receptores D_2 .

Es importante mencionar que la anfetamina, una sustancia cuyo uso crónico puede producir psicosis semejantes a la esquizofrenia, estimula la liberación de dopamina, en tanto que los fármacos antipsicóticos, como clorpromacina y sus derivados y análogos, actúan bloqueando los receptores de dopamina y tienen el efecto clínico de eliminar los delirios y las alucinaciones y restablecer la pérdida del contacto con la realidad. Las complicaciones severas como la disquinesia tardía (18) y el síndrome neuroléptico maligno (70) son ejemplos de la verdad dolorosa de que en medicina casi todos los tratamientos poderosos tienen efectos adversos importantes. Afortunadamente estos efectos son infrecuentes.

Una nueva molécula de introducción más reciente, la clozapina (8), es un antipsicótico atípico que tiene propiedades fuera de lo usual, como son sus interacciones específicas (con alta afinidad) con receptores dopaminérgicos

D₄, serotoninérgicos del tipo 5-HT₂, muscarínicos colinérgicos, adrenérgicos α₁ y otros. Este fármaco es eficaz en el tratamiento de una proporción de casos refractarios y no altera la función motora. Sin embargo, ocasionalmente causa agranulocitosis (58), un trastorno hematológico que ha limitado su uso. La risperidona es otra molécula con efectos antipsicóticos que elimina tanto los síntomas positivos como los negativos sin causar trastornos hematológicos ni síntomas extrapiramidales importantes (41). Comparte con la clozapina la acción bloqueante sobre receptores 5-HT₂.

Es importante mencionar que limitar el tratamiento psiquiátrico a la prescripción de fármacos, aun cuando éstos sean efectivos, refleja una visión estrecha y deshumanizada de los problemas que plantean los enfermos esquizofrénicos. En todos los casos ha de abordarse el lado psicológico y la situación social de cada paciente, incluyendo a los familiares accesibles. La *emoción expresada*, término acuñado para referirse al rechazo, la crítica y las demandas excesivas en el seno de la familia y en el ámbito laboral, es causa tan frecuente de recaídas como el abandono del tratamiento. Es importante la manipulación del ambiente para adecuarlo a las capacidades disminuidas del enfermo, especialmente antes de que los síntomas se fijen. Los programas de rehabilitación social y ocupacional de estos enfermos mejoran notoriamente su calidad de vida. Esta última no es un concepto abstracto sino un efecto clínico fundamental que puede ser evaluado objetivamente. El rechazo de fármacos por un paciente puede originarse en su psicopatología, pero también puede tener su origen en su percepción de los efectos indeseables del medicamento.

Angustia patológica y otros trastornos relacionados

La ansiedad patológica incluye trastornos como las crisis de angustia o “ataques de pánico” con o sin agorafobia (angustia de estar en lugares públicos, donde escapar puede resultar difícil o embarazoso), el trastorno de angustia, las fobias, el trastorno obsesivo-compulsivo (o neurosis obsesiva-compulsiva), el estrés postraumático y la angustia generalizada, entre otros.

Aunque estos trastornos se agrupan bajo el mismo rubro, son distintos tanto en sus manifestaciones clínicas como en su etiología y tratamiento. Aquí únicamente se examinan el trastorno de angustia y el trastorno obsesivo-compulsivo porque son aquellos cuyas bases biológicas han sido mejor probadas y exploradas. La prevalencia de estos trastornos durante la vida en hombres y mujeres se ilustra en la figura XX.6.

El trastorno de angustia se caracteriza por la presencia de crisis de

angustia o ataques de pánico recurrentes e inesperados, seguidos de la aparición, durante un periodo mínimo de un mes, de preocupaciones persistentes por la posibilidad de padecer nuevas crisis de angustia y por sus posibles implicaciones y consecuencias. La característica de estas crisis de angustia es la aparición súbita de síntomas de aprehensión, miedo pavoroso o terror, acompañado habitualmente por sensación de muerte inminente. Las crisis van acompañadas de manifestaciones físicas tales como falta de aliento, palpitaciones, taquicardia, sudoración, etc. Los enfermos que sufren trastorno de angustia a menudo tienen otras patologías asociadas. Por ejemplo, una tercera parte de estos pacientes con trastorno de pánico sufren también de agorafobias. Además de éstas, otras patologías asociadas son la depresión y el abuso de sustancias tóxicas (alcohol y drogas), el prolapso de la válvula mitral, el colon irritable, el asma y las migrañas.

Se reconocen dos formas de crisis de angustia. Unas provocadas por un estímulo que el paciente reconoce y otras que se dan espontáneamente, sin estímulo o tren de pensamientos que las provoque. Hay evidencia de que tanto el trastorno de angustia como el trastorno obsesivo-compulsivo tienen un componente genético, aunque los estudios de herencia en estas patologías no han sido tan profundos y abundantes como los realizados para el caso de la esquizofrenia o de los trastornos afectivos. En estudios de familias se ha encontrado que los parientes en primer grado de una persona que sufre de trastorno de angustia presentan una incidencia mayor de esta patología con respecto a la población normal (96) (véase cap. IX). Lo mismo sucede para el caso de la agorafobia (22). Con base en estos resultados en familias se ha comenzado a investigar el ligamiento genético del trastorno de angustia. Un estudio preliminar apunta hacia un gen en el cromosoma 16 (21, 22). En cuanto al trastorno obsesivo-compulsivo, también los datos, tanto en familias como en gemelos, apuntan hacia un componente genético. Más aún, se ha encontrado una asociación íntima entre un trastorno genético llamado síndrome de Gilles de la Tourette y el trastorno obsesivo-compulsivo, como se vio en el capítulo IX.

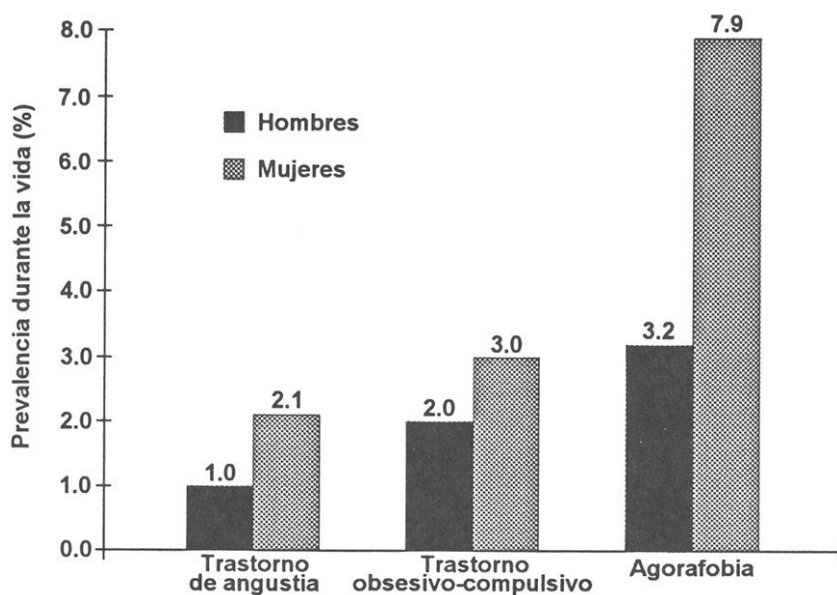


FIGURA XX.6. Prevalencia a través de la vida de hombres y mujeres del trastorno de angustia, del trastorno obsesivo-compulsivo y de la agorafobia en un estudio epidemiológico en los Estados Unidos. (Datos adaptados de L. N. Robins y D. A. Regier; *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiological Catchment Area Study*, Nueva York, Free Press, 1991.)

Otro indicador del sustrato biológico del trastorno de angustia es el hallazgo, en las personas que lo sufren, de atrofia cerebral, particularmente de los lóbulos frontales y temporales (46). Sin embargo, hacen falta más estudios antes de considerar estas observaciones como definitivas.

Una de las pruebas más convincentes de la naturaleza biológica del trastorno de angustia es que en personas que lo sufren es posible inducir crisis de angustia por medios químicos tales como la inyección intravenosa de lactato (47), la inhalación de bióxido de carbono y aun por la ingestión de cafeína. Los mecanismos mediante los cuales estos agentes desatan las crisis de angustia se desconocen. El lactato induce crisis de angustia en 80% de las personas que sufren de trastorno de angustia, de tal manera que se ha considerado como una prueba diagnóstica.

Hay motivos para pensar que el *locus coeruleus*, un núcleo compacto, de color azul claro, que se encuentra localizado en el piso del iv ventrículo, desempeña un papel fundamental en la fisiopatología del trastorno de angustia. Este núcleo está formado por neuronas noradrenérgicas de las cuales se originan varios tractos de fibras nerviosas. Prácticamente todas las vías noradrenérgicas que se han estudiado parten del *locus coeruleus*. Se piensa que la función de este núcleo es modular los niveles de alerta y defensa, particularmente en situaciones de estrés. Aunque se ha implicado al *locus coeruleus* en la fisiopatología del trastorno de angustia, se ignora si su

participación es directa o indirecta. Por ejemplo, se sabe que la serotonina está implicada en las crisis de angustia. El *locus coeruleus* recibe fibras aferentes serotoninérgicas con acción inhibitoria sobre las neuronas de este núcleo, y los fármacos que potencian la acción de la serotonina, como los antidepresivos, suprimen las crisis de angustia. Por ello se ha postulado que dichas crisis se generan a consecuencia de una actividad anormal del *locus coeruleus* debida a una disminución en la actividad de vías serotoninérgicas inhibitorias, de tal manera que las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* pierden la acción de su sistema regulador, aumentando su actividad de manera anormal (67). Entonces es fácil entender por qué las crisis de angustia responden bien al tratamiento con imipramina y otros antidepresivos tricíclicos, en tanto que la angustia generalizada se trata más eficazmente con ansiolíticos del tipo de las benzodiacepinas. La imipramina y otros tricíclicos son eficaces en el tratamiento a largo plazo del trastorno de angustia (43), si bien este efecto se desarrolla lentamente (tres a cuatro semanas). Por otra parte, las benzodiacepinas regulan rápidamente un estado de ansiedad, pero a la larga son menos útiles en el manejo de estos problemas.

Las benzodiacepinas son fármacos psicoactivos, indudablemente efectivos en el tratamiento de la angustia y del insomnio. Sin embargo, algunos inconvenientes tales como la somnolencia y cierto grado de dependencia restringen su uso. En el cerebro se han identificado receptores específicos para estas sustancias, asociados al receptor de GABA, como se vio en detalle en el capítulo VI. Actualmente las benzodiacepinas son los tranquilizantes más usados (39). En 1989 una comisión especial de la Asociación Psiquiátrica de Norteamérica concluyó que las benzodiacepinas son notablemente seguras cuando se las compara con otros fármacos psicoactivos y que sus efectos colaterales son menores cuando se usan en dosis terapéuticas. Se han presentado alteraciones transitorias de la memoria con algunas de ellas y con dosis elevadas. Estas alteraciones, y también las reacciones que suscita su suspensión, son más frecuentes cuando se trata de los miembros más potentes del grupo, que son los de vida corta. El abuso de estos fármacos se ha observado en personas adictas a “drogas duras” (39). Es muy importante subrayar que el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad nunca debe ir desligado del tratamiento psicológico.

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por obsesiones (pensamientos recurrentes e incontrolables, que generan ansiedad) y compulsiones (acciones repetidas e irracionales tendientes a neutralizar la ansiedad provocada por las obsesiones). La preocupación por lo sucio, el miedo de llevar a cabo acciones violentas no deseadas, el lavado de manos en

forma repetida y otros rituales son causa de grandes sufrimientos. El trastorno obsesivo-compulsivo frecuentemente se acompaña de depresión.

Como ya se mencionó, existe evidencia en favor de que el trastorno obsesivo-compulsivo tenga una base genética, y su comorbilidad con trastornos neurológicos como el síndrome de La Tourette sugiere que comparten las mismas bases anatómicas.

Los fármacos efectivos en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo actúan bloqueando la recaptura de serotonina en las terminales de las neuronas que liberan este neurotransmisor. De estos fármacos, la clorimipramina, un derivado de la imipramina, es el de elección. Por esta reactividad farmacológica se piensa que el trastorno obsesivo-compulsivo se debe a una alteración en las sinapsis serotoninérgicas. Drogas que bloquean los receptores de serotonina exacerban los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo, mientras que, como se mencionó, aquellas que aumentan su disponibilidad suprimen los síntomas de esta enfermedad.

La demencia de Alzheimer

No sólo es la más frecuente de las demencias, sino que constituye la cuarta causa de muerte en las naciones industrializadas. Los síntomas son la pérdida progresiva de la memoria y el deterioro de las funciones cognitivas, del lenguaje y del juicio, que afectan generalmente la personalidad y la conducta de quienes la sufren. La enfermedad afecta a 6 y 15% de las personas mayores de 65 años. Los síntomas mencionados se deben a degeneración, principal pero no exclusivamente, de la corteza cerebral, caracterizada por la pérdida de conexiones sinápticas y muerte neuronal de causa desconocida hasta el momento. Existen en el cerebro de estos pacientes lesiones histopatológicas típicas tales como la formación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, que contienen el péptido amiloide $\beta/A4$ (76), que se produce normalmente durante el metabolismo celular, por lo que se cree que es su acumulación anormal y no su formación la que desempeña un papel importante en la fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer.

Desde el punto de vista genético, la enfermedad de Alzheimer es un trastorno poligénico. Se han identificado varios subtipos de la enfermedad dependiendo de los genes implicados. Uno de ellos se relaciona con mutaciones en el gen que codifica para la proteína precursora del amiloide $\beta/A4$, que se localiza en el cromosoma 21 (13, 32). Las mutaciones en este cromosoma son responsables de 10 a 15% de los casos hereditarios de Alzheimer. Otros subtipos se asocian con un sitio desconocido del cromosoma 14 (78). Por lo general estos genes se relacionan con un inicio temprano de la

enfermedad. Sin embargo, 80% de los casos de Alzheimer de aparición tardía se encuentran asociados con el gen que codifica para la apolipoproteína E, que tiene tres alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$). Este gen se localiza en el cromosoma 14q13.2 (61). Los sujetos homocigóticos $\epsilon 4/\epsilon 4$ tienen ocho veces más riesgo de padecer Alzheimer entre los 65 y los 80 años de edad (89). La presencia del alelo $\epsilon 4$ puede afectar la severidad de la enfermedad, ya que en los casos en los que se asocia con el padecimiento existe un mayor número de depósitos de amiloide $\beta/A4$ que los homocigóticos para $\epsilon 3$.

Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento eficaz para la enfermedad de Alzheimer. Hace algunos años se describieron alteraciones neuroquímicas en sistemas colinérgicos del cerebro anterior en enfermos de Alzheimer. Estas alteraciones consisten en degeneración de las proyecciones colinérgicas ascendentes que terminan en la corteza cerebral y que se originan en el núcleo basal de Meynert, la banda diagonal de Broca y el Septum. De ahí que una de las primeras terapias propuestas para los déficit cognitivos de la enfermedad de Alzheimer fueron las drogas colinérgicas (38). Las más promisorias han sido aquellas que prolongan el efecto de la acetilcolina en las sinapsis, interfiriendo con la destrucción de este transmisor por las colinesterasas, enzimas que destruyen la acetilcolina. Entre los agentes inhibidores de la colinesterasa más estudiados se encuentran la fisostigmina y el hidrocloreuro de tacrina (53). La fisostigmina produce una ligera mejoría en las funciones cognitivas pero su efecto es variable, transitorio y muchas veces inexistente, por lo que su valor terapéutico es dudoso. La tacrina es un potente inhibidor central de la acetilcolinesterasa. En 1986 Summers y colaboradores (92) postularon que la tacrina producía una mejoría funcional considerable de la enfermedad. Al entusiasmo inicial siguieron numerosas críticas y el efecto terapéutico de la tacrina ha sido cuestionado. Además, esta droga tiene el gran inconveniente de producir hepatotoxicidad en 20 a 30% de los pacientes tratados (98).

El amiloide $\beta/A4$ es un péptido de 41-43 aminoácidos que debe su nombre a su estructura secundaria de conformación plegada β . Este péptido se origina del procesamiento proteolítico de un precursor mayor, la proteína precursora del amiloide β (PPA β). Una línea de investigación obvia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido el estudio del mecanismo de producción de amiloide $\beta/A4$, a partir de la PPA β (98). Otra estrategia terapéutica reciente está basada en la hipótesis de que la enfermedad de Alzheimer es un padecimiento inflamatorio crónico parecido a la artritis, por lo que en estudios piloto se ha ensayado el efecto de drogas antiinflamatorias no esteroideas del tipo de la indometacina. Se ha encontrado que estos fármacos retrasan

significativamente el curso de la enfermedad. Esta hipótesis se ha visto reforzada por observaciones realizadas en la isla de Nagashima, en Japón, donde se encuentra un importante leprosario. Se observó que la incidencia de la enfermedad de Alzheimer en pacientes leprosos que estaban bajo tratamiento con 4,4' diaminodifenilsulfona (DAPSONE), que tiene efectos antiinflamatorios, era significativamente menor que en aquellos que habían suspendido el tratamiento cinco años antes del estudio epidemiológico (80).

La terapia de este padecimiento se verá enriquecida en un futuro próximo con la enorme cantidad de investigaciones actualmente en curso en varias partes del mundo, ahora reforzadas con la reciente producción de un modelo animal, un ratón transgénico en el cual se han logrado reproducir varios aspectos, aunque no todos, de la enfermedad de Alzheimer (29), que permitirá entender mejor su fisiopatología y podrá ser usado para el ensayo de nuevos fármacos.

REPERCUSIONES DE LA PSICOFARMACOTERAPIA EN LA PSIQUIATRÍA

Los logros terapéuticos de los fármacos psicoactivos han constituido un impulso poderoso en la investigación de las bases neurales y moleculares de la mente y de la conducta. Su repercusión en el campo de la psiquiatría ha sido radical y muchas de las reformas que han convertido a los asilos en hospitales psiquiátricos modernos y fomentado el establecimiento de servicios psiquiátricos en hospitales generales y centros de salud hubieran sido más difíciles, y tal vez imposibles, sin su concurso. Mucho debe a los nuevos fármacos la corriente de la psiquiatría extramural y comunitaria. Hoy en día alrededor de 90% de los enfermos psiquiátricos que requieren ayuda médica pueden ser tratados en la consulta externa sin separarlos de sus familias y de su ambiente social.

Sin perder de vista las limitaciones y los efectos indeseables de los fármacos antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos, el pronóstico de padecimientos tales como las esquizofrenias, las depresiones, los estados de pánico y otras formas de angustia patológica ha mejorado sensiblemente.

Otra consecuencia es que en el campo de la psiquiatría clínica la distinción tradicional entre trastornos orgánicos y funcionales se está volviendo cada vez más difusa. Hoy sabemos que muchos pacientes previamente considerados "funcionales" tienen anomalías cerebrales específicas en el nivel celular y molecular. Una consecuencia es que la psiquiatría ha establecido ligas más poderosas con el resto de la medicina y la identidad profesional del psiquiatra se ha fortalecido. Algunas hipótesis alambicadas acerca de la naturaleza de estos trastornos han caído en desuso.

Conviene recordar que los logros terapéuticos en nuestro campo ocurrieron mediante observaciones casuales. En efecto, la cloropromacina se desarrolló en 1950 anticipando su utilidad como anestésico quirúrgico. Tomándola como modelo se sintetizó la imipramina, que en lugar de antipsicótico resultó ser antidepresivo. John Cade observó en 1949 que el litio tranquilizaba a los cueros en el laboratorio y decidió ensayarlo en la clínica. Por supuesto, siempre hay lugar para descubrimientos inesperados, pero hoy en día los hallazgos son guiados por la psicopatología experimental y el uso de nuevas tecnologías. Por ejemplo, los avances en el campo de las imágenes hacen posible el mapeo de receptores y permiten observar la llegada de drogas marcadas a sus lugares específicos de acción en el cerebro.

A pesar del notable éxito en el tratamiento de los trastornos afectivos y de la angustia, debido a la preocupación excesiva por parte de los médicos y del público en general en relación con los efectos indeseables colaterales y las incompatibilidades medicamentosas, muchos pacientes no reciben los medicamentos que debieran o lo hacen en dosis inadecuadas. Es necesario que los médicos no especialistas y el público estén mejor informados en cuanto a las posibilidades y las limitaciones de las drogas psicoterapéuticas, de manera que su juicio acerca de ellas no esté sesgado por las informaciones interesadas de fabricantes y detractores.

Un comentario final: a mi juicio, el logro principal de la psiquiatría en la segunda mitad del siglo xx ha sido la reunión de la mente y del cerebro a través de métodos de investigación científica que han permitido establecer el sustrato neural de algunos trastornos del pensamiento, del afecto y de la conducta y, lo que es más notable, desde un punto de vista práctico, alterar favorablemente el curso y el desenlace de algunas de las enfermedades y trastornos mentales más frecuentes. Sin embargo, estos avances no deben nublar nuestra vista ante el hecho de que la psiquiatría es una ciencia que se nutre y se completa con las contribuciones de la psicología y de las ciencias sociales y que ambas le dan su dimensión humana.

Está vigente la convicción de que los más altos niveles de integración del sistema nervioso, los niveles mentales, desempeñan un papel decisivo en la salud y en la enfermedad. Lo que ocurre es que las influencias y los procesos psicológicos son examinados ahora desde puntos de vista diferentes y con métodos más rigurosos. A mi modo de ver, la psiquiatría actual no sólo es más científica y experimental, sino que su amplio marco de orientación le permite incorporar en sus juicios y en sus acciones el lado subjetivo y el lado social de las enfermedades y trastornos psiquiátricos.

Nuestro armamento clínico de drogas psicoactivas y terapéuticas es poderoso, aunque esencialmente sintomático. Algunos descubrimientos recientes permiten anticipar que en el futuro próximo los avances habrán de ocurrir principalmente en el campo de la biología molecular. Es posible que nuevas drogas permitirán incidir en formas más selectivas en algunos eslabones cruciales de la cadena etiopatogénica de eventos que se expresan como enfermedades y trastornos mentales. En principio, si se conoce la estructura de un fármaco, es posible conocer la estructura de su receptor específico y también diseñar drogas que interactúen con él y modulen sus funciones.

En las décadas de los sesenta y setenta ocurrieron avances en los métodos usados para estudiar la química del cerebro, lo cual resultó en el conocimiento del papel que las sustancias químicas desempeñan en los trastornos mentales. En 1980 los avances en la biología molecular y en las técnicas de imágenes abrieron nuevos caminos para el estudio de los papeles de la genética en la estructura y en la actividad del cerebro. En la década de los noventa, “la década del cerebro”, las neurociencias estudiaron el cerebro en sujetos vivos. Las perspectivas son muy promisorias.

Cualquier observador objetivo puede constatar que hoy en día la psiquiatría construye un nuevo edificio que ha de dar cabida a conocimientos procedentes de campos diversos. Ya no es suficiente la formulación escueta de que hay fuerzas y factores patógenos, biológicos, intrapsíquicos y sociales que perturban la mente y la conducta. Lo que ahora se requiere es poder atribuir a cada uno de esos factores un peso específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akbarian, S., Bunney, W. E., Potkin, S. G., Wigal, S. B., Hagman, J. O., Sandman, C. A. y Jones, E. G. (1993). “Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphatediaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development”. *Arch. Gen. Psychiatry* 50: 169-177.
2. Akbarian, S., Kim, J. J., Potkin, S. G., Hetrick, W. P., Bunney, W. E. y Jones, E. G. (1966). “Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients”. *Arch. Gen. Psychiatry* 53: 425-436.
3. Altamura, A. C., Mauri, M. C., Mantero, M. y cols. (1987). “Clonazepan/haloperidol combination therapy in schizophrenia: A double blind study”. *Acta Psychiatr. Scand.* 76: 702-706.
4. Andreasen, N. C., Nasrallah, H., Dunn V. y cols. (1986). “Structural abnormalities in the frontal

- system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study". *Arch. Gen. Psychiatry* 43: 136-144.
5. Andreasen, N. C., Arndt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'leary, D., Ehrhardt, J. C. y Yuh, W. T. C. (1994). "Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging". *Science* 266: 294-298.
 6. Andreasen, N. C. (1996). "Pieces of the schizophrenia puzzle fall into place". *Neuron* 16: 697-700.
 7. Asberg, M., Traskman, L. y Thoren, P. (1976). "5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor?" *Arch. Gen. Psychiatry* 33: 1193-1197.
 8. Baldessarini, R. y Frankenburg, F. R. (1991). "Clozapine: A novel antipsychotic agent". *N. Engl. J. Med.* 324: 746-754.
 9. Ballenger, J. C. y Post, R. M. (1980). "Carbamacepine in maniac depressive illness: A new treatment". *Am. J. Psychiatry* 137: 782-790.
 10. Baron, M. y cols. (1987). "Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness". *Nature* 326: 289-292.
 11. Bassett, A. S., Jones, B. D., McGillivray, B. C. y Pantzar, T. (1988). "Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia". *Lancet* 1: 799-801.
 12. Bertelsen, A., Harvald, B. y Hauge, M. (1977). "A Danish twin study of manic-depressive disorders". *British J. Psychiat.* 130: 330-351.
 13. Beyreuther, K., Pollwein, P., Multhaup, G. y cols. (1993). "Regulation and expression of the Alzheimer's β /A4 amyloid protein precursor in health, disease, and Dow'n syndrome". *Ann. NY Acad. Sci.* 695: 91-102.
 14. Bloom, F. E. (1993). "Advancing a neurodevelopmental origin for schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiat.* 50: 224-227.
 15. Bogerts, B. (1993). "Recent advances in the neuropathology of schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin* 19: 431-445.
 16. Boyd, J. H., Weisman, M. M., Kessler, R. C. y cols. (1991). "Familial influences on the clinical characteristics of major depression: A twin study". *Acta Psychiatr. Scand.* 86: 371-378.
 17. Carroll, B. J. (1972). "The hipothalamic pituitary adrenal axis: Functions, control mechanisms and methods of study". En: B. Davies, B. J. Carroll y R. M. Mowbray (comps.). *Depressive Illness: Some Research Studies*. Thomas. Springfield, pp. 23-68.

18. Casey, D. E. (1990). "Tardive dyskinesia". *West J. Med.* 153(5): 535-541.
19. Clegghorn, J. M., Zipursky, R. B. y List, S. J. (1991). "Structural and functional brain imaging in schizophrenia". *J. Psychiatric Neurosci.* 16: 53-74.
20. Collinge, J., Delisi, L. E., Boccio, A. y cols. (1991). "Evidence for a pseudo-autosomal locus for schizophrenia using the method of affected sibling pairs". *British J. Psychiat.* 158: 624-629.
21. Crowe, R. R. (1990). "Panic Disorder: Genetic Considerations". *J. Psychiatric Res.* 24 (suppl. 2): 129-134.
22. Crowe, R. R., Noyes, R. R., Persico, T. y cols. (1988). "Genetic studies of panic disorder and related conditions". En: D. L. Dunner, E. S. Gershon y J. E. Barret (comps.). *Relatives Risk for Mental Disorder*. Raven Press. Nueva York.
23. Davis, J. M. (1975). "Overview: Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia". *Am J. Psychiatry.* 132: 1237-1245.
24. Delay, J. y Deniker, P. (1952). "Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibemothérapie". *Congres des médecins alienistes et neurologistes*. Luxemburgo.
25. Detera-Waldeigh, S. D., Berretini, W., Goldin, L., Boorman, D., Anderson, S. y Gershon, E. (1987). "Close linkage of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three north american pedigrees". *Nature* 325: 806-808.
26. Dolan, R. J., Fletcher, P., Frith, C. D., Friston, K. J., Frackowlak, R. S. J. y Grasby, P. M. (1995). "Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia". *Nature* 373: 180-182.
27. Egeland, J., Gerhard, D. S., Pauls, D. L., Sussex, J., Kidd, K., Allen, C., Hostetter, A. y Houssman, D. (1987). "Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11". *Nature* 325: 783-787.
28. Freyhan, F. A. (1957). "Psychomotility and parkinsonism in treatment with neuroleptic drugs". *Arch. Neurol.* 78: 465-472.
29. Games, D., Adams, D., Alessandrini, R. y cols. (1995). "Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F b-amyloid precursor protein". *Nature* 373: 523-527.
30. Gershon, E. S. (1990). "Genetics". En: F. K. Goodwin y K. R. Jamison (comps.). *Manic-Depressive Illness* Oxford University Press. Nueva York.
31. Gold, P. W., Goodwin, F. K. y Chrousos, G. P. (1988). "Clinical and biochemical manifestations of depression (parts I and II)". *New Engl. J. Med.* 319: 348-353 y 414-420.

32. Goldgaber, D., Lerman, M. I., McBride, O. W., Saffiotti, U. y Gajdusek, D. C. (1987). "Characterization and chromosomal localization of a CDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease". *Science* 235: 877-880.
33. Gottesman, I. I. y Bertelsen, A. (1989). "Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry* 46: 867-872.
34. Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia Genesis*. W. H. Freeman. Nueva York.
35. Hallmayer, J., Maier, W., Ackenheil, M. y cols. (1992). "Evidence against linkage of schizophrenia to chromosome 5q11-q13 markers in systematically ascertained families". *Biological Psychiatry* 160: 7-11.
36. Hedebrand, J. (1992). "A critical appraisal of X-linked bipolar illness". *British J. Psychiat.* 160: 7-11.
37. Hodgkinson, S., Sherrington, R., Gurling, H., Marchbanks, R., Reeders, S., Mallet, J., McInnis, M. Petursson, H. y Brynjolfsson, J. (1987). "Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression". *Nature* 325: 805-806.
38. Hollander, E., Mohs, R. C. y Davis, K. L. (1986). "Cholinergic approaches to the treatment of Alzheimer's disease". *Br. Med. Bull.* 42: 97-101.
39. Hommer, D. W. (1991). "Benzodiazepines: Cognitive and psycho motor effects". En: P. P. Roy-Byrne y D. C. Cowley (comps.). *Benzodiazepines in Clinical Practice: Risks and Benefits*. Washington D. C. APA Press, pp. 111-130.
40. Hyslop, G. P., Tanzi, R., Gustella, J. y cols. (1987). "The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21". *Science* 235: 885-889.
41. Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E. y Awouters, F. (1988). "Risperidone (R64-766) a new antipsychotic with serotonin-2 and dopamine2 antagonist properties". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244: 685-693.
42. Janssen, P. (1967). "Haloperidol and related butyrophenones". En: M. Gordon (comp.). *Psychopharmacological Agents* (vol. II: *Medical Chemistry*). Academic Press, 4: 199-208.
43. Judd, F. K., Norman, T. R. y Burrows, G. D. (1990). "Pharmacotherapy of panic disorder". *Int. Rev. Psychiatry* 2: 287-298.
44. Kane, J. M. (1984). "The use of depot neuroleptics: Clinical experience in the United States". *J. Clin. Psychiatr.* 45: 5-12.
45. Kaufman, C. A., DeLisi, L. E., Lehner, T. y cols. (1989). "Physical mapping, linkage analysis of a putative schizophrenia locus on chromosome 5Q". *Schizophrenia Bulletin* 15: 441-452.

46. Kellner, C. y Roy-Byrne, P. P. (1990). "Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Panic Disorder". En: J. C. Ballenger (comp.). *Frontiers of Clinical Neuroscience*, vol. 8, Neurobiology of Panic Disorder. Alan R. Liss. Nueva York.
47. Kelly, D., Mitchell-Heggs, N. y Sherman, D. (1971). "Anxiety and the effects of sodium lactate assessed clinically and physiologically". *Br. J. Psychiatry* 119: 129-141.
48. Kelsoe, J. R., Ginns, L. E., Egeland, J. A., Gerhard, D., Goldstein, A., Beale, S., Pauls, D., Long, R., Kidd, K., Conte, G., Housman, D. y Paul, S. (1989). "Reevaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish". *Nature* 342: 238-243.
49. Kennedy, J. L., Giuffra, L. A., Moises, H. W., Cavalli-Sforza, L., Pakstis, H., Kidd, J., Castiglione, C., Wetterberg, L. y Kidd, K. (1988). "Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in Northern Swedish pedigree". *Nature* 336: 167-170.
50. Kerwin, R. W. (1994). "The new atypical antipsychotics". *Br. J. Psychiatry* 164: 141-148.
51. Klein, D. F. (1964). "Delineation of two drug responsive anxiety syndromes". *Psychopharmacologia* 5: 397-408.
52. Klein, D. F., Gittelman, R., Quitkin, F. y cols. (1980). "Diagnosis and Drugs Treatment of Psychiatric Disorders: Adults and Children". 2ª ed. Williams and Wilkins. Baltimore.
53. Knapp, M. J., Pharm, D., Knopmann, D. S. y cols. (1994). "A 30-week randomized controlled trial of high dose tacrine in patients with Alzheimer's disease". *JAMA* 271(13): 985-991.
54. Krishnan, K. (1990). "Brain Imaging and Psychiatric Disorders". *Curr. Opin. Psychiatry* 43: 136-144.
55. Kuhn, R. (1957). "Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivat (G. 22355)". *Schwied med Wscher.* 87: 1135-1139.
56. Lavori, P. W., Klerman, G. L., Keller, M. B. y cols. (1978). "Age period-cohort analysis of secular trends in onset of major depression: Findings in siblings of patients with major affective disorder". *J. Psychiat. Res.* 11(1): 23-35.
57. Le Witt, P. A. (1986). "New perspectives in the treatment of Parkinson's disease". *Clin. Neuropharmacol.* 9(suppl. 1): 37-46.
58. Lieberman, J. A. (1993). "Understanding the Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs. A review of Compounds in use and Development". *Br. J. Psychiatry* 163(suppl. 22): 7-18.
59. Llinás, R. R. y Paré, D. (1991). "Of dreaming and wakefulness". *Neuroscience* 44: 521-535.

60. Loomer, H. P., Saunders, J. C. y Line, N. S. (1957). "A clinical pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer". *APA Psychiatric Research Reports* 8: 129.
61. Mahley, R. W. (1988). "Apolipoprotein". En: "Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology". *Science* 240: 622-630.
62. McGuffin, P. y Katz, R. (1989). "The Genetics of Depression and Manic-Depressive Disorder". *British J. Psychiat.* 155: 294-304.
63. McGuffin, P., Sargeant, M., Hetti, G. y cols. (1990). "Exclusion of a schizophrenia susceptibility gene from the chromosome 5Q11-Q13 region: new data and a reanalysis of previous reports". *Am. J. Human Genetics* 47: 524-535.
64. Modigh, K. (1976). "Long term effects of electroconvulsive shock therapy on synthesis, turnover, and uptake of brain monoamines". *Psychopharmacology* 49: 179-183.
65. Nierenberg, A. A., Price, L. H., Charney, D. S. y cols. (1990). "After lithium augmentation: A retrospective follow-up of patients with antidepressant refractory depression". *J. Affect. Disord.* 18: 167-175.
66. Noda, M., Teramishi, Y., Takahashi, H. y cols. (1982). "Isolation and structural organization of the human preproenkephalin gene". *Nature* 297: 431-434.
67. Nutt, D. J. (1990). "The pharmacology of Human anxiety". *Pharmacology Therapeutics* 47: 233-266.
68. Owen, M., Crawford, D. y St. Claire, D. (1990). "Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5". *British J. Psychiat.* 157: 123-127.
69. Park, S., Holzman, P. S. y Goldman-Rakic, P. (1995). *Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients*.
70. Pearlman, C. A. (1986). "Neuroleptic malignant syndrome: A review of the literature". *J. Clin. Psychopharmacol.* 6: 257-273.
71. Pelham, W. E., Bender, M. E. y Caddell, J. (1985). "Methylphenidate and children with attention deficit disorder: dose affects on classroom academic and social behavior". *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 948-952.
72. Popper, C. W. (1985). "Child and Adolescent Psychopharmacology". En: R. Michels, J. O. Cavenar y H. K. H. Brodie (comps.). *Psychiatry*. Lippincott. Filadelfia. Vol. 2. Cap. 59: 1-23.
73. Posner, M. I. y Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. Scientific American Library. Nueva York.
74. Post, P. M. y Uhde, T. W. (1985). "Carbamazepine in bipolar illness". *Psychopharmacol. Bull.*

21: 10-17.

75. Randall, L. O., Schallek, W., Heise, G. A. y Keith, E. F. (1960). "The psychosedative properties of methaminodiazepoxide". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 129: 163-168.
76. Roberts, G. W., Leigh, P. N. y Weinberger, D. R. (1993). *Neuropsychiatric disorders*. Capítulo 14, "Schizophrenia", pp. 14.1-14.17. Mosby. Londres.
77. Sachar, E. J., Hellman, L., Fukushima, D. K. y cols. (1970). "Cortisol production in depressive illness". *Arch. Gen. Psychiatry* 23: 289-298.
78. Schelleberg, G. D., Bird, T. D., Wijsman, E. M. y cols. (1992). "Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease on chromosome 14". *Science* 258: 668-671.
79. Schildkraut, J. J. (1965). "The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence". *Am. J. Psychiatry* 122: 509-515.
80. Schnabel, J. (1993). "New Alzheimer's therapy suggested". *Science* 260: 1719-1720.
81. Schulsinger, F., Pamas, J., Petersen, E. T. y cols. (1984). "Cerebral ventricular size in the offspring of schizophrenic mothers". *Arch. Gen. Psychiatry*: 41-602.
82. Seeman, P. (1987). "Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia". *Synapse* 133: 152.46.
83. Shcou, M. (1960). "Lithium in psychiatry therapy". *Psychopharmacology* 1: 65-69.
84. Sheehan, D. V. (1984). "The treatment of panic and phobic disorders". En: J. G. Bernstein (comp.). *Clinical Psychopharmacology*. 2ª ed. John Wright-PSG. Boston, pp. 93-109.
85. Sherrington, R., Brynjolfsson, J., Petursson, H., Potter, M., Dudleston, K., Barraclough, B., Wasmuth, J., Dobbs, M. y Gurling, H. (1988). "Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5". *Nature* 336: 164-167.
86. Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C. y cols. (1995). "A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia". *Nature* 378: 176-179.
87. Snyder, S. H. (1980). "Brain peptides as neurotransmitters". *Science* 209: 976.
88. Stark, P., Fuller, R. W. y Wong, D. F. (1985). "The pharmacologic profile of fluoxetine". *J. Clin. Psychiatry* 46: 7-13.
89. Strittmatter, W. J., Weisgraber, K. H., Goedert y cols. (1994). "Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain related to apolipoprotein E genotype". *Exp. Neurol.* 125: 163-171.

90. Suddath, R. L., Gristion, G. W., Torrey, E. F., Casanova y Weinberger, D. R. (1990). "Cerebral anatomical abnormalities in monozygotic twins discordant for schizophrenia". *N. Engl. J. Med.* 12: 789-794.
91. Sulser, F. (1983). "Mode of action antidepressant drugs". *J. Clin. Psychiatry* 44(sec.2): 14.
92. Summers, W. K., Majovsky, L. V., Marsh, G. M., Tachiki, K. y Kling, A. (1986). "Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia Alzheimer-type". *N. Engl. J. Med.* 315: 1245-1241.
93. Thoren, P. M., Asberg, B., Cronholm, L. y cols. (1980). "Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: I. A Controlled clinical trial". *Arch. Gen. Psychiatry* 37: 1281.
94. Tulloch, I. F. (1993). "The pharmacologic selectivity of serotonin reuptake inhibitors". *Eur. Psychiatry* 8 (suppl. 1): 5-8.
95. Weiskrantz, L. y Wilson, W. A. (1955). "The effect of reserpine on emotional behavior of normal and brain-operated monkeys". *Ann. New York Acad. Sci.* 61: 36.
96. Weissman, M. M. (1991a). "Panic Disorder: Epidemiology and Genetics". Proceedings of the Consensus Development Conference on Treatment of Panic Disorder. Bethesda, MD. National Institutes of Health.
97. Weissman, M. M. (1991b). "The affective disorders: bipolar disorder and major depression". En: McClelland y Kerr (comps.). *Concepts of Mental disorders*. Londres. Inglaterra.
98. Whyte, S., Beyreuther, K. y Masters, C. L. (1994). "Rational therapeutic strategies for Alzheimer's disease", cap. 38. En: D. Calne (comp.). *Neurodegenerative Diseases*. W. B. Saunders. Filadelfia, pp. 647-664.

LISTA DE AUTORES

DR. RAMÓN DE LA FUENTE
Miembro de El Colegio Nacional
Director General
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101
Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

DR. FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ-LEEFMANS
Jefe del Depto. de Neurobiología
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101
Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

y

Prof. Titular, Depto. de Farmacología
Sección de Terapéutica Experimental
CINVESTAV del IPN
Av. IPN # 2508, Col. San Pedro Zacatenco
México, D.F., C.P. 07360

DR. ARTURO ÁLVAREZ-BUYLLA
The Rockefeller University
1230 York Avenue
Nueva York, NY, 10021

DR. CARLOS LOIS
The Rockefeller University
1230 York Avenue
Nueva York, NY, 10021

DR. RICARDO TAPIA
Instituto de Fisiología Celular

UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. PABLO RUDOMÍN

Miembro de El Colegio Nacional

Jefe del Depto. de Fisiología, Biofísica y Neurociencias

CINVESTAV del IPN

Av. IPN # 2508, Col. San Pedro Zacatenco

México, D.F., C.P. 07360

DR. ANTONIO VELÁZQUEZ

Unidad de Genética de la Nutrición

Instituto de Investigaciones Biomédicas

UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. HUMBERTO NICOLINI

Jefe de la Unidad de Genética Molecular

Psiquiátrica

Instituto Mexicano de Psiquiatría-PUIS, UNAM

Calz. México-Xochimilco 101

Col. San Lorenzo Huipulco

México, D.F., C.P. 14370

DR. RANULFO ROMO

Instituto de Fisiología Celular

UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. SALVADOR RUIZ

Instituto de Fisiología Celular

UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DRA. PATRICIA CRESPO

Instituto de Fisiología Celular

UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. ANTONIO ZAINOS
Instituto de Fisiología Celular
UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. HUGO MERCHANT
Instituto de Fisiología Celular
UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. ROBERTO A. PRADO ALCALÁ
Facultad de Medicina
Depto. de Fisiología
UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DRA. GINA L. QUIRARTE
Facultad de Psicología
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco

DR. JOSÉ MARCOS-ORTEGA
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101
Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

DR. AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA
Jefe de la División de
Investigaciones en Neurociencias
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101
Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

DR. JOSÉ LUIS DÍAZ
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101

Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

DR. ALONSO FERNÁNDEZ-GUASTI
División de Neurociencias
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101
Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

y

Depto. de Farmacología y Toxicología
Sección de Terapéutica Experimental
CINVESTAV del IPN
Av. IPN # 2508, Col. San Pedro Zacatenco
México, D.F., C.P. 07360

DRA. GABRIELA RODRÍGUEZ-MANZO
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101
Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

y

Depto. de Farmacología y Toxicología
Sección de Terapéutica Experimental
CINVESTAV del IPN
Av. IPN # 2508, Col. San Pedro Zacatenco
México, D.F., C.P. 07360

DR. JOSÉ L. MENDOZA-RAMÍREZ
Depto. de Fisiología
Facultad de Medicina
UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DRA. LETICIA VERDUGO-DÍAZ
Depto. de Fisiología

Facultad de Medicina
UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. RENÉ DRUCKER COLÍN
Depto. de Fisiología
Facultad de Medicina
UNAM, México, D.F., C.P. 04510

DR. HUGO ARÉCHIGA U.
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Facultad de Medicina
UNAM, México, D.F., C.P. 04510

FRANCISCO GÓMEZ-MONT
Depto. de Enseñanza
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Calz. México-Xochimilco 101
Col. San Lorenzo Huipulco
México, D.F., C.P. 14370

ÍNDICE ONOMÁSTICO

Aiken, Howard, 437

Altman, Joseph, 130

Andreasen, Nancy, 492

Bennett, E. L., 126

Berger, Hans, 18, 36, 294

Bergson, Henri, 291, 308, 314, 319, 336, 429

Bigelow, Julian, 438

Bleuler, Eugen, 490

Boole, George, 436

Briggs, Henry, 433

Broca, Pierre Paul, 31-32, 37, 38, 47, 258-261, 425, 429

Bunge, Mario, 54, 327

Bush, Vannebar, 435

Cade, John, 502

Calderón de la Barca, Pedro, 56-57

Cannon, Walter B., 37

Casti, John, 69

Cerletti, Ugo, 475

Chalmers, David, 68

Churchland, Patricia, 52

Churchland, Paul, 52, 54, 69, 340

Crick, Francis, 52-53, 62, 68-70, 197, 357, 461, 470

Damasio, Antonio, 52, 466

Darwin, Charles, 36-37, 383, 428

De la Mettrie, Julien Offray, 26-27

Del Castillo, José, 75

Dennett, Daniel, 52, 340, 341, 352, 353, 357

Descartes, René, 9-10, 424

Dewey, John, 331

Eckhorn, Reinhard, 61

Edelman, Gerald, 52, 357

Ellis, Havelock, 372, 373

Fatt, Paul, 75

Flourens, Marie Jean Pierre, 29-30

Fodor, Jerry, 461, 464

Forrest, Lee de, 435

Freud, Sigmund, 11, 207, 263, 291, 292, 298, 299, 348, 373, 374

Galeno, 424

Galilei, Galileo, 9, 433, 434

Gall, Franz Joseph, 27-28, 257-258, 263

Galvani, Luigi, 25

Gevins, Alan, 456

Gold, Philip, 487

Golgi, Camillo, 23-24, 84, 165

Gray, Charles, 61

Hall, Marshall, 165

Hamburger, Viktor, 13-14

Harvey, William, 9

Hebb, Donald, 15, 124, 246, 431, 444

Heinzen, Harold, 435

Hirschfeld, Magnus, 372, 373

Hollerith, Herman, 435

Hubel, David, 17

Hume, David, 291, 343

Huxley, Thomas, 16

Insel, Thomas, 466

Jakobson, Roman, 266-268, 286

James, William, 16, 37-38, 246, 336-338, 342, 345, 351, 353, 429

Jaspers, Karl, 345, 346

Jaynes, Julian, 51, 344

John, Roy, 248

Joyce, James, 318, 342

Kandel, Eric, 15, 21, 247

Katz, Bernard, 75, 171

Koch, Christof, 52, 62, 68, 357

Kölliker von, Albert, 84

Kraepelin, Emil, 207, 489, 490

Kuhn, Thomas, 195

Lange, George Carl, 37

Lashley, Karl, 31, 246, 427

LeVay, Simon, 378, 379

Levi-Montalcini, Rita, 13-14, 120

Linás, Rodolfo, 52, 56-58, 64-68, 470

Locke, John, 345

Lombroso, Cesare, 426

Luria, Alexander, 42, 268, 273-275, 286

McCulloch, Warren, 439

Mann, Thomas, 307, 318, 319

Maury, Alfred, 291, 292

McCarthy, John, 441

McLean, Paul, 39

Mendel, Gregorio, 197, 199

Miledi, Ricardo, 75

Minkowski, Eugenio, 308, 319, 326

Minsky, Marvin, 441

Moniz, Egas, 475

Morgan, Thomas Hunt, 197

Mountcastle, Vernon, 51, 54, 227, 229

Mumford, David, 462, 463, 470

Napier, John, 433

Neher, Erwin, 18

Newton, Isaac, 309, 322, 327, 334

Ortega y Gasset, José, 196

Oughtred, William, 433

Papez, James W., 37-39

Pavlov, Ivan, 291, 312, 427, 430

Paz, Octavio, 73

Penfield, Wilder, 10, 34-35, 40-41, 51, 268, 271

Penrose, Roger, 19-20

Pitts, Walter, 439

Posner, Michael, 52, 461

Proust, Marcel, 318

Pugh, Emerson, 10

Raichle, Marcus, 48, 52, 460, 461

Ramón y Cajal, Santiago, 23, 24, 74, 80, 84, 114, 120, 166-167, 169, 188, 192, 246, 291, 430

Rochester, Nathaniel, 441

Rosenblueth, Arturo, 170, 438, 447

Šakel, Manfred, 475

Šakmann, Bert, 18

Šaussure, Ferdinand de, 265

Šearle, John, 19, 54, 69, 339, 355

Šeeman, Philip, 469

Šejnowski, Terrence, 52, 74

Šemon, Richard, 246

Šergent, Justine, 460, 465

Šhannon, Claude, 437, 441

Šherrington, Charles, 10, 24-25, 34, 46, 74, 167-169, 291, 435

Šilbersweig, David, 492

Šinger, Wolf, 61, 62

Šperry, Roger, 41-42, 51, 303, 356

Špurzheim, Johann Kaspar, 27

Šuring, Alan, 437, 441, 442

Watson, James, 53

Wernicke, Carl, 32-33, 259-263, 269

Weiss, Mary, 197

Wiener, Norbert, 438, 447

Wiesel, Torsten, 17

Woolf, Virginia, 318

Valdés, Margarita, 331

von der Malsburg, Christoph, 59

von Meduna, Ladislaus Joseph, 475

von Neuman, John, 439

Xirau, Ramón, 202

ÍNDICE ANALÍTICO

4- aminopiridina, 156

5-OHDA (6-hidroxidopamina), 393, 395

acetilcolina

 memoria y, 248, 249, 250

ácido

 araquidónico, 88-89, 126

 desoxirribonucleico, véase ADN

 gama-amino-butírico, véase GABA

 guanílico, 89

 glutámico, 149, 154-156

activina, 107

ADN, 197-198, 204

 chatarra (*junk*), 198

adopción, estudios en sujetos dados en, 212-213

 alcoholismo y, 212-214

 esquizofrenia y, 212

afasia

 de Broca, 258

 sensorial, 259

aférentes primarias (o primarios), 226

 despolarización de, 177-192

agorafobia, 496, 497

alcoholismo, 207, 212, 213-215, 218

alucinaciones

 definición, 492-493

 hipnagógicas, 290, 291, 344

Alzheimer, enfermedad de, 157, 202, 207, 208, 212, 214, 217, 321, 487, 500-502

 bases genéticas de la, 217, 500, 501

- lesiones histopatológicas de la, 500
- síntomas, 500
- tratamiento, 501
- amnesia, 245-246
- AMP cíclico, 88-92, 484
 - sistema del, 91
- anfetamina, 395, 396, 398, 495
- angustia patológica, véase trastorno de angustia
- antidepresivos, 101, 476, cuadro XX.1, 477, 482-486
- antipsicóticos, 93, 476, 495, 496
 - cuadro XX.1, 477
 - efectos colaterales de los, 495, 496
- Aplysia californica*, 15, 127, 129
- apoptosis, 123, 124, 404
- aprendizaje, 126-127, 129, 246, 247, 249-253, 450
- arco reflejo, 165, 169-172
- atención, 348-351
 - colocación de la, 349
 - controlada, 345, 349
 - función de escrutinio, 351
 - mecanismos de la, 349
 - tipos y modos de la, 348-351
- autismo, 207, 212, 215
- autoconciencia, 345, 354
- axón, definición, 85
- bandas de dominancia ocular, 119
- Bcl-2 (proteína), 123
- BDNF, véase factor neurotrófico derivado del cerebro
- benzamidas, cuadro XX.1, 477
- benzodiacepinas, 155, 475-477, 499

Bergman, glía de, 112
biodiversidad, 202
bipolar, trastorno, 207, 208, 212, 216
bisexualidad, 369-370, 385
bomba de sodio, 97
Broca, área de, 31-32, 261-262
bulbo olfatorio, 82, 130, 131, 133
butirofenonas, véase antipsicóticos

Caenorhabditis elegans, 123

calcio iónico

- canales permeables al, 76-77, 398
- intracelular, 112, 113
- degeneración neuronal y, 156-157, 161
- liberación de depósitos internos, 89
- liberación de neurotransmisores y, 76-77
- migración neuronal y, 112-113

calmodulina, 89, 159-160

canales iónicos, definición, 77-78

CAMS, véase moléculas de adhesión celular

carbamacepina, 477, 486

células

- cromafines, 400
- ganglionares, 119
- gliales, véase glía
- subependimarias, 111

cerebelo, 126

cerebro escindido, 270

cerebro y sociedad, 469-470

cibernética, 438

ciclotrón, 458

ircuitos neuronales, 136

lonación, 197

lorimipramina, 477, 500

loropromacina, 93, 475-502

lozapina, 93-94, 494-496

CNTF, *véase* factor neurotrófico ciliar

ocaína, 98

coeficiente intelectual, 210

colapso de la función de onda, 355

cono axónico, 85

comportamiento agresivo, 201

computadoras

- electromecánicas, 435, 440
- electrónicas, 437-441

comunicación interneuronal, 135

conciencia, 51-70, 330-359

- actividad o dinamismo de la, 337, 338
- atención y, 55-57, 348, 349, 351
- bases neurales de la, 51-70, 355-358
- binding*, *véase* enlace
- definición, 54-57, 330-332, 358
- el “yo” y la, 342, 343
- emergencia de la, *véanse* emergencia y emergentismo
- en animales, 54-55, 354
- enlace (*binding*), 57-67, 357, 463
- esquizofrenia y, 57
- estados alterados de la, 57, 346-348
- éxtasis, 346-347
- fenomenología de la, 336-344
- funciones de la, 352-354
- intencionalidad de la, 338, 339

- literatura y, 342
- materia y, 354, 355
- memoria y, 55, 335
- modelo fenomenológico de la, 343
- naturaleza emergente de la, 68, 334, *véase* emergencia
- naturalización de la, 351-358
- niveles de la, 344-347
- proceso y contenido, 332
- qualia*, 339, 340
- quantum* de, 65
- significados de la palabra, 330-332
- subjetividad de la, 340-342
- temporalidad de la, 336-337
- términos asociados a la, 330
- unidad o totalidad de la, 338
- y materia, 354
- concientización, 348
- conducta, 85-86, 423, 430
- conductismo, 12, 16, 51
- conexionismo, 259
- cono de crecimiento, 116-118
- contacto sináptico, 115
- control presináptico, 184, 190
- corea de Huntington, 157, 199, 202, 217, 462
- corteza, 126
 - cerebral, 120
 - motora primaria, 236
 - motora suplementaria, 238
 - somatosensorial primaria, 234
- cortisol
 - estrés y, 220, 486

- depresión y, 486, 487
- disgregación, 216
- crisis de angustia, 207, 477, 496-499
 - inducción por lactato, 498
 - tratamiento, 499
- cromosoma X, 197, 214, 215, 217, 481, 482, 492
- cromosoma 4, 217
- cromosoma 5, 217, 491, 492
- cromosoma 6, 481, 492
- cromosoma 11, 216, 481, 482
- cromosoma 14, 500
- cromosoma 16, 498
- cromosoma 21, 217, 500
- cromosomas, 197
- cuerpo calloso, 120
- cuerpo estriado, 393, 405
- cuerpo geniculado lateral, 118-119

- demencia
- de Alzheimer, véase enfermedad de precoz, 489
- dapsone (4, 4' diaminodifenilsulfona), 501
- darwinismo neuronal, 357
- deficiencia mental, 199, 201
- dendritas, 82-85
- depresión, 479-488
 - bipolar, 479
 - estrés y, 487
 - fisiopatología de la, 483
 - genética de la, 480, 481
 - indicadores biológicos de la, 487, véase dexametasona
 - medicamentos antidepresivos, 482 486

- síntomas, 479
- sistema endocrino y, 486-488
- trastorno obsesivo-compulsivo y, 499
- depresión a largo plazo (LTD), 126
- desarrollo del sistema nervioso, 105-138
 - fenómenos regresivos 120-121
- desarrollo y plasticidad, 138
- descarga sincrónica neuronal, 357
- desoxiglucosa, 458, 459
- dexametasona, prueba de supresión de la, 487
- diacilglicerol, 88-89
- distrofia muscular Duchenne, 215
- distrofina, 215
- dopamina, 80, 495
 - cerebral, 393
 - enfermedad de Parkinson y, 393
 - líneas celulares secretoras de, 397-402
 - recaptura de, 97-98
 - cocaína y, 98
 - inhibidores de la, 98
 - síntesis de, 95-96
- Drosophila melanogaster*, 107, 197
- eficacia sináptica, 185
- EGF, véase factor de crecimiento epidérmico
- electroencefalografía
 - computarizada, 456
 - en pacientes psiquiátricos, 208
 - invención de la, 18
 - microsueños y, 290
- emergencia, emergentismo, conciencia y, 51, 68-69, 334

- propiedades emergentes, 68-69
- enfermedades
 - monogénicas, 199-200
 - poligénicas, 200
- engrama, 246
- enlace génico, 201, 218, 219
- ensueños, 289, 293-304, 323, 325, 344
 - visuales, 292
 - sueño MOR y, 293, 300-302, 325
 - interpretaciones de las, 296-304
- epéndimo, 110
- epigénesis, 204
- esquizofrenia, 488-496
 - alucinaciones en la, 492, 493
 - anomalías cerebrales estructurales en la, 492-493
 - anomalías cerebrales funcionales en la, 493-494
 - causas, 469-490
 - cromosoma 5 y, 491-492
 - cromosoma 6 y, 492
 - cromosomas X y Y, 374, 382, 383, 492
 - edad de comienzo, 488, 489
 - genética de la, 200, 207-209, 212, 215, 490-492
 - hipótesis dopaminérgica de la, 93-94, 469, 495
 - imágenes cerebrales y, 457, 468-469, 492, 493
 - receptor a dopamina D₄ y, 94, 469
 - síntomas de la, 488, 489
- estimación del tiempo, 312, 313, 315, 326
- estrés, 486, 487
 - postraumático, 496
- excitación sináptica, 149
- exocitosis, 76

experiencia mística, 346

éxtasis, 346-347

extremidad supernumeraria, 120

eyaculación femenina, 364-369

facilitación presináptica, 184

factor de crecimiento

- de fibroblastos (FGF), 400, 406, 409
- derivado de plaquetas (PDGF), 122, 124
- epidérmico (EGF), 122, 407-409
- neural (NGF), 121-122, 400, 401, 405, 409
- transformante (TGF- β), 405

factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), 158

factor neurotrófico

- ciliar (CNTF), 122, 400
- derivado del cerebro (BDNF), 122, 399, 405, 409
- glial, (GDNF) 405, 409

factor semejante a la insulina (IGF), 124, 406

factores tróficos, 121-122, 124, 409, *véase* factores neurotróficos

factores neurotróficos, 404, 405, 409

fasciculación de axones, 115

fenelzina, 485

fenilcetonuria, 201

fenomenología, 336, 344

fenotipo, 196, 199, 205, 206

fenotiacinas, *véase* antipsicóticos FGF, *véase* factor de crecimiento de fibroblastos

fibrosis quística, 215

flexión cefálica, 108

fluoxetina, *véase* PROZAC

fluvoxamina, 483

fobias, 496

- folistatina, 107
- formación de conexiones sinápticas, 115-119
 - actividad eléctrica y, 116
 - guía axónica, 115
 - principios que rigen la, 115
 - quimioafinidad, 118
- fosfoinosítidos, 88
- fosfolipasa A₂, 89
- fosfolipasa C, 89
- frecuencia de recombinación, 216
- renología, 27-29, 257, 258, 425, 426
- funciones mentales, localización de las, 23, 49, 248, 424

GABA, 80, 87, 149, 151, 154, 155, 179, 180, 182, 185, 186

- canales al cloruro activados por, 87

gemelos, estudios en 209-211

- esquizofrenia, 211, 490, 491, 493

gen (definición), 204

genes, 196-201

- bcl-2, 123
- ced-3, 123
- ced-4, 123
- ced-9, 123
- Dlx-1, 108
- Dlx-2, 108
- Gbx-2, 108
- hox, 107-108
- HRAS, oncogen, 216
- INS (insulina), 216
- Wnt-3, 108

genética psiquiátrica, 204-221

genética y psicofarmacología, 219, 220

genoma, 196, 204, 357

genoma humano, 198, 455

genotipo, 205

glándula de Skene, 365, 366, 369

glia, 101, 111

- de Bergman, 112

- funciones de la, 101

glicina, 80, 87, 156

glucosa, 458, 461, 462, 468

GMP cíclico, 88-89

- sistema del, 92

habituación, 127

haloperidol, 93-94, 476, 477

hemisferios cerebrales, 356

herencia multifactorial, 200

Hermisenda crassicornis, 127

heterofenomenología, 341, 342

heterosexualidad, 369, 371, 377, 379, 381, 385

hipocampo, 125, 130-132, 135

histogénesis del SNC, 106-107

homosexualidad, bases biológicas, 372-385

- antecedentes históricos, 364-365

- cromosoma X, 374, 382, 383

- en familias, 374, 375

- estructura cerebral y, 378-382

- estrés materno y, 382

- gemelos monocigóticos y, 382

- lateralización cerebral y, 377

- incidencia en la población, 370, 371
- rasgos infantiles, 376
- sociobiología de la, 383, 384
- omúnculos, 34, 35
- ormonas adrenales, 135
- ormonas, 135
- ox, véase genes
- usos musculares, 170, 178, 180, 181, 183-185

- mágenes cerebrales funcionales, 455-471
 - estimulación visual y, 458, 459
 - maduración cerebral en infantes, 461-462
 - procesamiento cerebral de caras y apellidos, 61, 464-465
 - procesos cognitivos, 460-461
- mipramina, 101, 475, 477, 499, 502
- mpronta genética, 199
- nducción, 106
- nformación
 - procesamiento inconsciente de, 332, 335
 - topográfica o “posicional”, 108
- nformes verbales en primera persona, 334, 340, 341
- nhibición sináptica, 87, 148
 - dendrítica remota, 176, 177
 - postsináptica, 175, 177, 180
 - presináptica, 98, 174-192
 - despolarización de aferentes primarios y, 178, 179, 192
 - información transmitida y, 180
 - selectividad de la, 182
 - potasio extracelular y, 181-183
- nsectos, 135
- nteligencia, 423, 424, 428, 430, 432, 437, 441, 444, 451

- aprendizaje, 442, 445-447
- artificial, 423, 424, 441-451
 - administración, 444
 - análisis
 - de información, 444
 - de procesos neurales, 442
 - comprensión del lenguaje, 442
 - computación en paralelo, 445
 - dinámica del razonamiento, 442
 - distribuida, 449
 - máquinas calculadoras, 432-435
 - percepción, 445
 - redes neuronales, 445, 446
 - robótica, 430, 438, 442, 446-447
 - semántica, 447-448
 - sistemas expertos, 442
 - sustrato neural de la, 424-432
- ntención, voluntad, 356
- nterneurona inhibitoria, 172
- ntrospección, 345
- ntrospeccionismo, 333
- IP₃ (trifosfato de inositol), 88-89
- proniácida, 475, 476
- socarboxasida, 485, cuadro XX.1, 447
- stmo óptico, 121

- L-DOPA, 399, 403
- enguaje, 259-287
- esbianismo, 370, 374, 376, 378, 383
- ingüística, 264-269
- itio, 93, 476, 486

locus coeruleus, 487, 498, 499

lobotomía prefrontal, 475

lodo, índice, 217

long term potentiation, véase potenciación a largo plazo, 125-127, 161

long term depression, véase depresión a largo plazo, 126

LTP, véase potenciación a largo plazo

LTD, véase depresión a largo plazo

magnesio, 125

magnetoencefalografía, 19, 42, 64, 457

marco o zona intermedia (ZI), 110

mapa genético, 198

mapa físico, 198

mapas somatotópicos, 127

mapa cerebral, 456

mapa genético, 201

máquinas calculadoras, 432-441

meditación, 348

medula espinal, 117

medula suprarrenal, 399

membrana postsináptica, 125

memes, 352

memoria, 126, 245-253, 307, 308, 312, 314, 322, 353

 a corto plazo, 442

 operante (*working memory*), 460, 461, 494

 aprendizaje y, 335

 mecanismos fisiológicos, 248-249

memorias, 126, 137

mente, bases neurobiológicas de la, 75, 195-196

 determinantes ambientales, 196

- determinantes genéticos, 196
- nesodermo, 106
- netilfenidato, 477
- nianserina, cuadro XX.1, 477
- nigración neuronal, 111-114
 - calcio intracelular y, 112-113
 - citoesqueleto y, 112
 - radial, 111-112, 113
 - tangencial, 113, 131
- noclobemida, 485
- modulación sináptica, 124, 176
- moléculas de adhesión celular, 112
 - apCAM 129
 - CAM, 112, 116, 129
- monoaminooxidasa (MAO), 97
 - inhibidores de la, 476, 483-485
 - cuadro XX.1, 477
 - efectos colaterales de los, 485
 - monoaminooxidasa B, 484
 - monoaminooxidasa A, 201, 484
- nonogénico, 199-200
- notoneuronas, 122
- MPTP, (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirina), 395, 400, 406
- muerte neuronal programada, 120, *véase también* apoptosis
- narcolepsia, 290
- NMDA, *véase* N-metil-D-aspartato
- N-metil-D-aspartato, 119, 125, 127, 152, 155
- N-CAM, 131
- necrosis, 123
- neocorteza, 114, 358

erve growth factor, véase factor de crecimiento neural (NGF)

nervio óptico, 118

neurobiología, 430, 432, 444

neuroblastos, 111

neurociencia computacional, 462, 463

neurociencias, 423, 424, 435, 438, 445

neurodegeneración, 156, 157

neuroectodermo, 106

neurofilósofos, 52

neurogénesis, 130, 131, 135

neurolépticos, véase antipsicóticos

neurolingüística, 276-286

neuronas

- comisurales, 117

- de Purkinje, 127

- estructura general de las, 82-86

- motoras, 122

- sensoriales olfatorias, 89

neuroreguladores cerebrales, 456

neurotransmisor, definición, 76, 86, 88

neurotransmisores y receptores, 76, 78, 87-88, 478

neurotrofinas, NT-3, NT-4 y NT-5, 122, 399, 405

NGF, véase factor de crecimiento neural

normotímicos, 476, cuadro XX.1, 477

núcleo

- superior del canto (HVC), 129

- robusto del arquiestriado (RA), 129, 132

- caudado, 248, 249, 392-403

núcleos del rafe, 98-99, 300

nucleótido, 204

obsesivo-compulsivo, *véase* trastorno obsesivo-compulsivo

oligodendrocitos, 123

ondas ponto-genículo occipitales, 295, 300, 303

orientación homosexual, 364, 369, 374, 376, 380, 383

oscilación de 40 Hz, 61-64, 67

óxido nítrico, 126, 158-161

pánico, ataques de, 477, *véase* crisis de angustia

paradigma, 195, 196, 202

paroxetina, 483

Parkinson, enfermedad de, 94, 157, 392-401, 403, 404, 495

causas de la, 393

modelos animales de la, 392-396

trasplantes intracerebrales en la, 396, 403, 404

efectos terapéuticos de los, 403, 404

PDGF, *véase* factor de crecimiento derivado de plaquetas

peces, 118, 135

percatarse, 331

percepción, 445

psicofisiología de la, 226, 227, 230, 232, 233, 236, 238, 240

periodos

circadianos, 290

críticos, 136

placa neural, 106

plasticidad neural, 106 124, 126-130

sináptica, 82, 432

poiquilotermos, 137

polysialic-N-CAM, 131

positrón, 43, 458

potenciación a largo plazo (LTP), 125, 159, 161, 247

potencial de acción, 86

potencial de raíz dorsal, 177

potencial postsináptico

- excitatorio, 172, 173
- inhibitorio, 172
- registros intracelulares, 171-174

potenciales locales, 86

potenciales provocados (o evocados), 208

potenciales relacionados a eventos, 279, 280

primates, conciencia en, 354

propiedades emergentes, 68, 69

prosencefalo primario, 96

prosopagnosia, 59

prosómero, 108

próstata femenina, 366, 368

proteínas G, 88-92, 97, 150, 153

protomapas, 114

PROZAC (fluoxetina), 80, 101, 476, 483, 485

psicoanálisis, 341

psicofarmacoterapia, 475-504

- sus repercusiones en la psiquiatría, 502

psicosis bipolar, 201

punto “G”, 364-367

qualia, véase conciencia

quimiotropismo, 117

rana de tres ojos, 118-119

ratones transgénicos, 122

reacción en cadena de la polimerasa, 198

recambio de neuronas, 130-135

receptores a neurotransmisores, 76, 87-88

acoplados a canales iónicos, 87-88, 150-154

colinérgicos nicotínicos, 87

dopaminérgicos 93-97, *véase* dopamina

bloqueadores de los, 495

D₁, 90, 93

D₂, 92, 93-94, 218, 495

D₄, 93-94, 495, 496

D₃ y D₅, 495

distribución topográfica, 94-97

presinápticos (autorreceptores), 97-101

serotoninérgicos, 88, 98-101, *véase* serotonina

clasificación, 98

5-HT₁, 98

5-HT₂, 98, 101, 496

5-HT₃, 88, 98, 101

5-HT₄, 101

5-HT₅ al 5HT₇, 98

bloqueadores de los, 486;

presinápticos (autorreceptores), 98

GABAérgicos, 87, 154-155, 180

glutamatérgicos, 88, 119, 155-157

ionotrópicos, 150-151

metabotrópicos, 148, 150, 153

receptores a neurotrofinas (trk), 122, 405

receptores tendinosos, 184, 185

recombinación, 216

homóloga, 122

redes neuronales, 439, 445, 449, 450

reflejo

- condicionado, 127
- miotático, 169
- monosináptico, 169, 170, 179, 180
- regeneración, 118
- reemplazo neuronal, *véase* recambio neuronal
- reparación del SNC, 137-138
- representación consciente, 338, 339
- reptiles, 118, 135
- reserpina, 475, 476, 482
- resonancia magnética, 19, 43, 46, 49, 427, 457
- retina, 119, 121
- retrovirus recombinantes, 113
- rigidez, 136
- risperidona, 496
- ritmos biológicos, 312, 313, 324
- robótica, *véase* inteligencia artificial
- rombómeros, 107

- segregación, 214
- segundos mensajeros, 88
 - psicofármacos y, 92-93
- sensibilidad, 319, 320
- “sensitización”, 127
- serotonina, 98-101, 300, 303
 - recaptura de, 101, 499
 - inhibidores de la, 101, 485
 - síntesis de la, 99-100;
 - trastorno de angustia y, 498
- sertralina, 476, 483, 485
- sinapsis axo-axónicas, 179
- sinapsis, 74, 125, 147, 149

- definición, 74-75, 168
- dopaminérgicas, 93-98
- eléctricas, 80-82
- excitadoras, 86-87, 149-150
- GABAérgicas, 149
- glicinérgicas, 149
- inhibidoras, 82, 86-87, 149-150, 172-174
- neuromuscular, 75
- químicas, 80-82
- serotoninérgicas, 99, 100
- sinaptogénesis
 - véase formación de conexiones sinápticas
- síndrome de la X frágil, 199
- síndrome hiperquinético, 477
- sistema nigroestriatal, 94-95, 392-394, 404, 406, 408
- sistema dopaminérgico, 94-95, 392
- sobrerreforzamiento, 251-253
- sobrentrenamiento, 250-253
- substantia nigra*, 94, 397
- subjetividad, 321
- sueño
 - definición del, 289-290
 - estudio científico del, 290-294
 - funciones del, 294-295
 - microsueños, 290
 - MOR o paradójico, 56, 293, 295, 325
 - privación del, 290
- sueños, véase ensoñaciones
- suicidio, 482
- suicidio neuronal, véase apoptosis
- susceptibilidad genética, 200

‘teatro cartesiano’, 357

recho óptico, 118, 119

elencéfalo, 110, 131

teoría

de la neurona, 80-87, 166-167, 291, 430

de la polarización dinámica, 84

de la polarización axípeta, 85

reticular, 166

testosterona, 129, 132

etrodotoxina, 116, 119

IGF- β , véase factor de crecimiento transformante

tiempo

concepto del, 307-327

de reacción, 315-318

demencias y, 321, 322

en la física, 309-311

estimación del, 315-318

literatura y, 318-320

patologías del, 321

psicotrópicos y, 326-328

ritmos biológicos y, 311-313

sentido del, 307, 324

subjetivo, 307-310, 313, 314

universal, 321, 327

tirosina-cinasa, 122

tomografía

computada de positrones, 19, 42

por emisión de fotones únicos, 457

por emisión de positrones, 19, 42-49, 427, 457, 458, 471

aspectos técnicos, 458

- transducción de señales, 88-89, 92
- transexualidad, 372
- tranquilizantes, 476, cuadro XX.1, 477
- transmisión sináptica
 - eléctrica, 80, 82, 86
 - química, 80, 82
- transportador de dopamina, 97-98
 - bloqueo por cocaína, 98
 - inhibidores del, 98
- transportador de serotonina, 98
- transportador de norepinefrina, 98
- trasplantes al cerebro, 392-409
- trastorno de angustia, 497-499,
 - véase crisis de angustia
 - bases genéticas del, 498;
 - locus coeruleus* y, 498-499
 - prevalencia, 497
 - serotonina y, 498-499
 - síntomas, 497
- trastorno obsesivo-compulsivo, 200, 477, 496-500
 - bases genéticas del, 498
 - imágenes cerebrales y, 466, 467
 - serotonina y, 500
 - síndrome de Gilles de la Tourette y, 207, 212, 498
 - síntomas, 499
 - tratamiento, 500
- transadonación, 486
- transadores retrógrados, 131
- trifosfato de inositol, véase IP₃
- tubo neural, 106

uniones comunicantes, 80-82

ventana del presente, 337

vesículas sinápticas, 127

vigilia, 344

Xenopus laevis, 106, 155

‘yo’, 342-344

zona

marginal, 110

subventricular, 110, 130, 131

ventricular, 110, 111

ÍNDICE GENERAL

Prólogo

I. *Las bases neurobiológicas de la mente. Una visión de conjunto*

II. *La localización de las funciones mentales en el cerebro*

III. *La emergencia de la conciencia*

El problema

¿Qué es la conciencia?

El problema del *enlace*

El problema “duro” y la naturaleza “emergente” de la conciencia

IV. *Las células del sistema nervioso y sus sistemas de organización*

¿De qué está hecha la materia del cerebro?

“Las galaxias circulan en tus neuronas...”

De cómo se comunican entre sí las células nerviosas

Y Cajal tenía razón...

Sinapsis y neurotransmisores excitatorios e inhibitorios

Los receptores a neurotransmisores pueden acoplarse directa o indirectamente a canales iónicos

¿Cómo se comunica el exterior de una neurona con su interior?

Mecanismos de transducción de señales por proteínas G

Los segundos mensajeros interactúan entre sí y son el blanco de muchos psicofármacos

Mecanismos de transmisión química en sinapsis dopaminérgicas y serotoninérgicas

El otro elemento del sistema nervioso: las células gliales

V. *Mecanismos de desarrollo y plasticidad del sistema nervioso central*

Introducción

Histogénesis del sistema nervioso central

Etapas tempranas

Subdivisión del tubo neural

Nacimiento de las células del sistema nervioso central

Migración de neuronas jóvenes

Principios que rigen la formación de conexiones en el sistema nervioso

¿Cuál es la naturaleza de las señales que guían el curso que siguen los conos de crecimiento de los axones embrionarios?

Fenómenos regresivos en el desarrollo normal del sistema nervioso central

Factores tróficos

“Suicidio neuronal”

Plasticidad neural

Modulación sináptica y plasticidad del sistema nervioso

Cambios en las conexiones del sistema nervioso central ya formado

Neurogénesis y recambio de neuronas

Perspectivas

Rigidez y plasticidad en el diseño del sistema nervioso central

Mecanismos de reparación de daño al sistema nervioso central

Desarrollo y plasticidad

VI. *Comunicación interneuronal*

La transmisión sináptica inhibitoria y excitadora

Receptores a neurotransmisores: canales iónicos y segundos mensajeros

Los receptores al GABA

Los receptores al glutamato

El calcio y la degeneración neuronal

El óxido nítrico

Comentario final

VII. *Procesos excitatorios e inhibitorios en la médula espinal de los vertebrados*

Organización funcional de la médula espinal

Registros intracelulares de potenciales sinápticos. Un cambio de paradigma

Inhibición presináptica

Despolarización de aferentes primarios e inhibición presináptica

Epílogo

VIII. *¿A la mente por el genoma?*

IX. *¿Son los genes destino?*

Introducción

Estudios en familias

Estudios en gemelos

Estudios en sujetos dados en adopción

Estudios del modo de transmisión genética

Estudios de mapeo genético

Genética y psicofarmacología

Conclusiones y consideraciones futuras

X. *Psicofisiología de la percepción*

Introducción

Representación sensorial

Receptores y vías periféricas implicadas en la transducción y transmisión de estímulos táctiles

Representación de estímulos vibrotáctiles en aferentes cutáneas

Representación de estímulos complejos tipo Braille en las aferentes cutáneas

Representación de estímulos táctiles en la corteza cerebral

Representación de estímulos vibrotáctiles en la corteza somatosensorial primaria

Representación de la forma en la corteza somatosensorial primaria

Codificación de la dirección de estímulos táctiles en la corteza cerebral

La corteza motora y premotora en la percepción táctil

Representación de estímulos vibrotáctiles en la corteza motora primaria

Representación de estímulos táctiles en la corteza motora suplementaria

Resumen y conclusión

XI. *De la memoria y el cerebro*

XII. *Cerebro y lenguaje*

La frenología

El modelo conexionista

Críticas al conexionismo

La lingüística

La posguerra

1970-1993

La neurolingüística

XIII. *Dormir y soñar*

¿Qué es el sueño?

El estudio científico del sueño

Las ensoñaciones son experiencias sensoriales y mentales personales

La interpretación de las ensoñaciones

La interpretación onírica de Freud

Estado actual de la investigación sobre las ensoñaciones

Conclusión: una aproximación bihemisférica y neurolingüística a la interpretación de los sueños

XIV. *El concepto del tiempo*

El tiempo en la física o la abstracción del tiempo

Los ritmos biológicos

El tiempo subjetivo y el tiempo de reacción

El tiempo de reacción y la estimación del tiempo

El tiempo en la literatura

Experimentos y patologías del tiempo

Las demencias seniles y preseniles y el síndrome de Korsakoff

Los condicionamientos, pavloviano e instrumental, de traza o retardados

El sueño, la hipnosis y las ensoñaciones

La estimulación eléctrica del cerebro humano

La acción de ciertos fármacos psicotrópicos y las alteraciones “espontáneas” en la estimación del tiempo

XV. El retorno de la conciencia

Definición

El contexto

La información

La fenomenología

Los niveles

La atención

La naturalización

De nuevo la definición

XVI. La eyaculación femenina y las bases biológicas de la homosexualidad.

Dos temas actuales en el campo de la sexualidad humana

Eyaculación femenina

Algunos aspectos biológicos de la orientación homosexual

Bases biológicas de la homosexualidad

XVII. Trasplantes al cerebro. Una alternativa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Introducción

Modelos de la enfermedad de Parkinson y uso de los trasplantes intracerebrales

Modelo de la conducta de giro con la neurotoxina 6-hidroxidopamina

Modelo de la enfermedad de Parkinson con MPTP

Trasplantes de tejido catecolaminérgico en los modelos de la

enfermedad de Parkinson

Trasplantes de *substantia nigra* fetal

Trasplantes de médula suprarrenal

Uso de líneas celulares modificadas genéticamente para producir L-DOPA o dopamina

Efectos terapéuticos de los trasplantes en pacientes con enfermedad de Parkinson

Factores neurotróficos

Neurotrofinas

Factor de crecimiento de fibroblastos

Factor semejante a la insulina (IGF)

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

Factor neurotrófico derivado de una línea celular de glía (GDNF)

Conclusiones y perspectivas

XVIII. *Las neurociencias y la inteligencia artificial*

Introducción

La búsqueda del sustrato cerebral de la inteligencia

Las máquinas calculadoras

Las primeras computadoras electromecánicas

Las computadoras electrónicas

La inteligencia artificial

Administración

Análisis de información

Aprendizaje

La percepción

Las redes neuronales

Robótica

Semántica

Perspectivas

XIX. Imágenes cerebrales funcionales en psiquiatría y neuropsicología

Mapeando al cerebro humano y sus funciones

Modalidades de imágenes cerebrales funcionales

Aspectos técnicos de la tomografía por emisión de positrones

Mapas metabólicos cerebrales ante la estimulación visual

Visualización del flujo sanguíneo cerebral asociado a procesos cognitivos

Maduración del funcionamiento cerebral en los infantes

Corteza cerebral y neurociencia computacional

Neuropsicología del procesamiento cerebral de caras y apellidos

Imágenes cerebrales y trastorno obsesivo-compulsivo

Imágenes cerebrales y esquizofrenia

El receptor dopaminérgico D₄ y la esquizofrenia

Cerebro y sociedad

XX. Psicofarmacoterapia. Fármacos que alivian la mente

Introducción

Neurotransmisores y receptores

Estado actual de la fisiopatología y terapéutica farmacológica de los síndromes psiquiátricos más frecuentes

Trastornos afectivos: depresión

Esquizofrenia

Angustia patológica y otros trastornos relacionados

La demencia de Alzheimer

Repercusiones de la psicofarmacoterapia en la psiquiatría

Lista de autores

Índice onomástico

Índice analítico

V. MECANISMOS DE DESARROLLO Y PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

* Para una excelente revisión histórica de este tema se recomienda al lector consultar el trabajo de Oppenheim (101).

XI. DE LA MEMORIA Y EL CEREBRO

* Un mediador químico, o neurotransmisor, es una sustancia que liberan los axones de las neuronas y que ejerce su influencia en otras neuronas o músculos, excitándolos o inhibiéndolos.

** En los mamíferos superiores, el núcleo caudado es una estructura independiente del resto de los núcleos que conforman los ganglios basales. En los roedores este núcleo se encuentra fusionado con el putamen; estas estructuras fusionadas reciben el nombre de neostriado, o simplemente estriado. Ya que en el presente trabajo se describirán experimentos realizados primordialmente en felinos y roedores, usaremos como sinónimos los términos núcleo caudado, caudado, neostriado y estriado.

*** Cuando la acetilcolina es liberada por un axón, ésta ejerce su acción al interactuar con los receptores con los que hace contacto (en otra neurona o un músculo). Dicha acción puede ser bloqueada por drogas que también ocupan los receptores mencionados. La atropina y la escopolamina pertenecen a esta familia de drogas.

**** El cloruro de potasio, en altas concentraciones, induce una desorganización en la actividad neuronal, lo cual impide que se realicen funciones integrativas, necesarias para la consolidación de la memoria. La xilocaína es un anestésico local que, al aplicarse en núcleos cerebrales, tiene un efecto equivalente al del cloruro de potasio.

XIII. DORMIR Y SOÑAR

* Capítulo 58, 2ª parte.

** Emplearemos en este texto, como sinónimos, “ensoñación” y “un sueño” refiriéndonos siempre al hecho de soñar mientras se duerme.

*** *Génesis*, 30.

XIV. EL CONCEPTO DEL TIEMPO

* Estos efectos se hacen evidentes si en un campo sensorial, por ejemplo la espalda, se trazan los ángulos de un triángulo equilátero y más tarde se estimulan con un punzón romo. Al hacerlo con intervalos iguales, el sujeto tendrá la sensación de un triángulo con los lados iguales, pero si cambiamos tiempos, por ejemplo, haciendo más largo el intervalo entre el segundo y tercer ángulo, el sujeto experimenta un cambio espacial sintiendo un triángulo escaleno.

* “Forma que adopta la sucesión de nuestros estados de conciencia cuando nuestro yo ‘se deja ir’, cuando se abstiene de establecer una separación entre el estado presente y los estados anteriores...”

Vivimos una revolución inédita en el conocimiento de las funciones de la mente. En la actualidad es posible ofrecer explicaciones científicas de los mecanismos neuronales responsables de procesos mentales como la memoria, la atención, el aprendizaje, las emociones, el lenguaje, la cognición, la ideación y la conciencia. De este modo también se ha comenzado a entender la naturaleza de las enfermedades mentales en términos biológicos, permitiendo así el diseño de tratamientos adecuados para estos padecimientos que aquejan de manera creciente al ser humano.

Este libro revela algunos de los secretos y misterios del cerebro humano, pináculo de la evolución biológica, última frontera del conocimiento y objeto de estudio de las neurociencias. El lector no especializado encontrará en la obra una visión panorámica de estos temas de vanguardia en las neurociencias. Al mismo tiempo, su lectura será de enorme utilidad para estudiantes y profesionales en psicología, neurología y psiquiatría, así como para investigadores en las diversas áreas del conocimiento biológico de la mente. Escrita por más de una veintena de expertos, esta obra surgió a partir de dos ciclos de conferencias organizados por El Colegio Nacional.